

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



# **Abordagem Terapêutica da Osteoporose: Perspetiva Histórica e Recentes Avanços**

Ana Filipa Pereira Cardoso

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

2017

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



# **Abordagem Terapêutica da Osteoporose: Perspetiva Histórica e Recentes Avanços**

Ana Filipa Pereira Cardoso

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada à  
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Orientadora: Professora Doutora Cristina Luzia Dias Mello Sampayo.

2017

## Abstract

Osteoporosis is a prevalent osteometabolic disease in the elderly and the prescription of drugs for its prevention and treatment is common. The history of the therapeutic used in clinical practice includes groups of drugs with different characteristics, such as efficacy, mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety. Accounting these characteristics, individual therapeutic regimens are implemented. Traditional therapeutic drugs include the administration of: calcium and vitamin D; bisphosphonates (most prescribed currently); salmon calcitonin; hormone replacement therapy (HRT); estrogen analogs (selective estrogen receptor modulators – SERMs – and phytoestrogens); thyroid hormone peptides and strontium ranelate. Scientific progress allowed the discovery of novel molecules: new bisphosphonates; new SERMs; monoclonal anti-RANKL antibodies; cathepsin K inhibitors; integrin  $\alpha_v\beta_3$  antagonists; parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein analogs; calcium sensing receptor antagonists; monoclonal sclerostin and Dickkopf-1 antibodies and activin A antagonists. The study conducted on daily calcium intake and computed bone fracture risk (FRAX®) allows us to assess if the target population has calcium deficiency and a high fracture risk. The analysis of the inquiry performed in 2017 (may-august), in a population aged 50 years or older from a Lisbon's neighborhood (n=52) revealed that approximately 44,2% should initiate anti-osteoporotic therapeutic regimen and 73,9% of those find themselves without any medical diagnosis or treatment. In its vast majority (69,2%), the target population presents an insufficient calcium intake even if their diet includes calcium supplements, while 64,3% of the supplemented population includes vitamin D. In conclusion, the results obtained from this neighborhood suggest a worrisome panorama in the field of osteometabolic diseases, suggesting that preventive measures should be instituted in diet and adequate calcium supplementation regimens, furthermore, high fracture risk individuals should implement pharmacotherapeutic regimens. These measures could translate into a significant decrease in health costs in fracture prevention and osteoporosis treatment.

**Keywords:** Osteoporosis, pharmacologic therapy, fracture risk (FRAX®), daily calcium intake.

## Resumo

A osteoporose é uma patologia osteometabólica prevalente na população idosa, sendo comum a prescrição de medicamentos para a sua prevenção e tratamento. A história da terapêutica utilizada na prática clínica inclui grupos de fármacos com diferentes características, nomeadamente na sua eficácia, mecanismo de ação, farmacocinética, farmacodinâmica e segurança. Com base nessas características, são estabelecidos regimes farmacoterapêuticos individualizados. A terapêutica tradicional inclui a administração de: cálcio e vitamina D; bisfosfonatos (mais prescritos na atualidade); calcitonina de salmão; terapêutica hormonal de substituição (THS); análogos do estrogénio (moduladores seletivos do recetor de estrogénio – SERMs – e fitoestrogénios); péptidos da hormona tiroideia e ranelato de estrôncio. O progresso científico permitiu a descoberta de novas moléculas como: novos bisfosfonatos; novos SERMs; anticorpos monoclonais anti-RANKL; inibidores da catepsina K; antagonistas da integrina  $\alpha_v\beta_3$ ; análogos da paratormona e da proteína relacionada com a paratormona; antagonistas do recetor sensor de cálcio; anticorpos monoclonais anti-esclerostina e anti-Dickkopf-1 e antagonistas da activina A. O estudo do aporte diário de cálcio e o cálculo do risco de fraturas ósseas (FRAX®) permite aferir se a população-alvo se encontra em carência do nutriente e em elevado risco de fratura. A análise do inquérito aplicado em 2017 (maio-agosto), numa população com idade igual ou superior a 50 anos, de um bairro de Lisboa (n=52) revelou que cerca de 44,2% deveria iniciar terapêutica anti-osteoporótica e 73,9% destes está sem qualquer intervenção médica de diagnóstico e tratamento. Na sua maioria (69,2%), a população-alvo apresenta um aporte diário de cálcio insuficiente, mesmo quando incluem na dieta suplementos de cálcio, sendo que 64,3% dos suplementados inclui vitamina D. Concluindo, os resultados obtidos neste bairro sugerem um panorama preocupante na área das doenças osteometabólicas, devendo ser tomadas medidas preventivas tanto na alimentação, instituição de regime de suplementação de cálcio mais adequado, bem como na implementação de regimes farmacoterapêuticos nos indivíduos com elevado risco de fratura. Estas medidas poderão traduzir-se numa diminuição significativa dos custos em saúde na prevenção de fraturas e tratamento da osteoporose.

**Palavras-chave:** Osteoporose, terapêutica farmacológica, risco de fraturas (FRAX®), aporte diário de cálcio.

## **Agradecimentos**

A elaboração da presente monografia não seria possível sem o apoio e colaboração de diversas pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para o sucesso deste projeto.

À Professora Doutora Cristina Sampayo, orientadora desta monografia, pelos conselhos e críticas construtivas, pela sua disponibilidade e toda a atenção disponibilizada.

À Professora Doutora Maria Cristina Marques por ter aceite reunir e auxiliar na elaboração da presente monografia, pelos conselhos, apoio e disponibilidade demonstrados.

À minha família, nomeadamente os meus pais e irmãos, pelo apoio incondicional e por acreditarem e investirem em mim. Por contribuírem, em todos os aspetos, para o sucesso e conclusão deste percurso.

Ao Pedro Miguel Caeiro por todo o tempo disponibilizado, paciência e auxílio no decorrer da elaboração desta monografia, assim como pela força e incentivo para concluir esta etapa.

A todos, o meu sincero agradecimento.

# Índice

Abstract.....	3
Resumo.....	4
Agradecimentos .....	5
Índice de Figuras.....	8
Índice de Tabelas.....	10
Acrónimos .....	11
1. Introdução Teórica .....	13
1.1. Perspetiva Histórica e Novas Abordagens Terapêuticas na Osteoporose .....	13
1.2. Avaliação do Aporte Diário de Cálcio e do Risco de Fraturas Ósseas .....	15
2. Objetivos .....	18
2.1. Perspetiva Histórica e Novas Abordagens Terapêuticas da Osteoporose.....	18
2.2. Avaliação do Aporte Diário de Cálcio e do Risco de Fraturas Ósseas .....	18
3. Materiais e Métodos .....	19
3.1. Perspetiva Histórica e Novas Abordagens Terapêuticas da Osteoporose.....	19
3.2. Avaliação do Aporte Diário de Cálcio e do Risco de Fraturas Ósseas .....	19
4. Resultados .....	21
4.1. Terapêutica da Osteoporose – Perspetiva Histórica .....	21
4.1.1. Cálcio e vitamina D.....	21
4.1.2. Bisfosfonatos .....	23
4.1.3. Calcitonina.....	25
4.1.4. Terapêutica Hormonal de Substituição (THS).....	27
4.1.5. Análogos do Estrogénio.....	29
4.1.5.1. Moduladores Seletivos do Recetor de Estrogénio (SERMs).....	29
4.1.5.2. Fitoestrogénios .....	31
4.1.6. Péptidos da Hormona Tiroideia .....	32
4.1.7. Ranelato de Estrôncio .....	33
4.2. Resultados: Terapêutica da Osteoporose – Recentes Avanços e Novas Abordagens..	35
4.2.1. Novos Bisfosfonatos: Ácido Zoledrónico.....	35
4.2.2. Novos SERMs: Ospemifeno, Arzoxifeno, Bazedoxifeno e Lasofoxifeno .....	35
4.2.3. Anticorpos Monoclonais Anti-RANKL.....	37
4.2.3.1. Denosumab .....	37
4.2.4. Inibidores da Cathepsina K.....	38
4.2.5. Antagonistas da Integrina $\alpha_v\beta_3$ .....	39

4.2.6. Análogos da Paratormona (PTH) e Proteína Relacionada com a Paratormona (PTHrP) .....	40
4.2.6.1. Análogo da PTH: Ostabolina-C .....	40
4.2.6.2. Análogo da PTHrP: Abaloparatida .....	40
4.2.7. Antagonistas do Recetor Sensor de Cálcio.....	41
4.2.8. Neutralização dos Antagonistas da Via Wnt .....	42
4.2.8.1. Anticorpos Monoclonais Anti-Esclerostina.....	42
4.2.8.2. Anticorpos Monoclonais Anti-Dickkopf-1 .....	43
4.2.9. Antagonistas da Activina A .....	44
4.3. Avaliação do Aporte Diário de Cálcio e do Risco de Fraturas Ósseas na População Portuguesa .....	45
4.3.1. Caracterização do Aporte Diário de Cálcio da População-Alvo .....	45
4.3.1.1. Caracterização do Aporte Diário de Cálcio por Género.....	45
4.3.1.2. Caracterização do Aporte Diário de Cálcio por Faixa Etária.....	46
4.3.1.3. Caracterização do Aporte Diário de Cálcio por Condição Fisiológica Pré/Pós-Menopausa/Andropausa.....	49
4.3.2. Avaliação do Impacto da Suplementação de Cálcio no Aporte Diário de Cálcio.....	51
4.3.3. Avaliação do Risco de Fratura - FRAX®.....	54
4.3.3.1. Avaliação do FRAX® em Mulheres Pós-Menopáusicas (n=32).....	57
4.3.3.2. Avaliação do Impacto da Suplementação de Cálcio no FRAX® de Mulheres Pós-Menopáusicas .....	57
4.3.4. Análise Bivariada das Variáveis Aporte de Cálcio e FRAX®.....	58
5. Discussão.....	60
5.1. Perspetiva Histórica e Novas Abordagens Terapêuticas da Osteoporose.....	60
5.2. Análise do Aporte Diário de Cálcio e o Risco de Fraturas Ósseas .....	61
6. Conclusões .....	65
6.1. Perspetiva Histórica e Novas Abordagens Terapêuticas da Osteoporose.....	65
6.2. Avaliação do Aporte Diário de Cálcio e do Risco de Fraturas Ósseas .....	65
Referências Bibliográficas .....	66
Anexo 1 .....	70
Anexo 2.....	82

## Índice de Figuras

Figura 1 – Micrografias de osso normal vs osso osteoporótico.....	13
Figura 2 – Determinantes da resistência óssea total.....	13
Figura 3 – Patogênese das fraturas relacionadas com a osteoporose.....	14
Figura 4 – Principais marcas na cronologia da terapêutica da osteoporose.....	15
Figura 5 – Via metabólica da vitamina D.....	21
Figura 6 – Estrutura da molécula 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> (Rocaltrol) e seis dos seus análogos utilizados na prática clínica.....	83
Figura 7 – Taxa de fraturas ósseas em mulheres idosas sob terapêutica com cálcio+vitamina D <sub>3</sub> .....	23
Figura 8 – Estruturas químicas dos pirofosfatos e bisfosfonatos.....	23
Figura 9 – Mecanismo de inibição da via metabólica do mevalonato pelos bisfosfonatos.....	24
Figura 10 – Potências de afinidade à superfície de hidroxiapatite dos diferentes bisfosfonatos.....	25
Figura 11 – Estruturas químicas dos SERMs.....	29
Figura 12 – Incidência de novas fraturas ósseas em mulheres pós-menopáusicas sob terapêutica com raloxifeno.....	30
Figura 13 – Ação da PTH na remodelação óssea.....	33
Figura 14 – Estrutura química do ranelato de estrôncio.....	33
Figura 15 – Redução da incidência de fraturas vertebrais nos estudos STRATOS, SOTI e TROPOS.....	34
Figura 16 – Estrutura química do ácido zoledrónico.....	35
Figura 17 – Efeitos de um SERM ideal.....	86
Figura 18 – Estruturas químicas dos novos SERMs: Ospemifeno, Arzoxifeno, Lasofoxifeno e Bazedoxifeno.....	36
Figura 19 – Sistema RANK-RANKL-OPG na remodelação óssea.....	37
Figura 20 – Representação esquemática do mecanismo de ação do denosumab, inibidores da catepsina K e anticorpos anti-esclerostina.....	38
Figura 21 – Efeito da abaloparatida na acumulação de AMPc in vitro, comparado com a PTH e a PTHrP.....	40
Figura 22 – Mecanismo de ação do antagonista do CaSR.....	41
Figura 23 – Estruturas químicas dos compostos calcilíticos.....	41
Figura 24 – Estrutura química do NPS2143.....	41
Figura 25 – Via de sinalização Wnt.....	42
Figura 26 – Representação gráfica do aporte diário de cálcio nas diferentes faixas etárias...47	
Figura 27 – Representação gráfica do aporte diário de cálcio das diferentes faixas etárias no género feminino.....	48
Figura 28 – Representação gráfica do aporte diário de cálcio das diferentes faixas etárias no género masculino.....	48
Figura 29 – Representação gráfica da relação entre o aporte diário de cálcio e os estados pré e pós-menopausa/andropausa .....	49
Figura 30 – Representação gráfica da relação entre o aporte diário de cálcio e os estados pré e pós-menopausa .....	50
Figura 31 – Representação gráfica da relação entre o aporte diário de cálcio e os estados pré e pós-andropausa .....	51



Figura 32 – Representação gráfica da relação entre o aporte diário de cálcio e a suplementação de cálcio na totalidade da amostra.....	52
Figura 33 – Representação gráfica da relação entre o aporte diário de cálcio e a suplementação de cálcio no género feminino.....	53
Figura 34 – Representação gráfica da relação entre o aporte diário de cálcio e a suplementação de cálcio no género masculino .....	54
Figura 35 – Representação gráfica da probabilidade de fratura da anca ou major em 10 anos (total) acima e abaixo do valor de referência.....	55
Figura 36 – Representação gráfica da probabilidade de fratura da anca ou major em 10 anos (mulheres) acima e abaixo do valor de referência.....	55
Figura 37 – Representação gráfica da probabilidade de fratura da anca ou major em 10 anos (homens) acima e abaixo do valor de referência.....	56
Figura 38 – Representação gráfica da relação entre o aporte diário de cálcio e a probabilidade de fratura da anca em 10 anos (%).....	58
Figura 39 – Representação gráfica da relação entre o aporte diário de cálcio e a probabilidade de fratura major em 10 anos (%).....	58
Figura 40 – Representação gráfica da relação entre a probabilidade de fratura da anca em 10 anos (%) e a probabilidade de fratura major em 10 anos (%).....	59

## Índice de Tabelas

Tabela 1 – Fatores de risco para osteoporose e fraturas ósseas.....	82
Tabela 2 – Intervalos de aporte de cálcio por faixa etária definidos pelo IOM of the US National Academy of Sciences .....	16
Tabela 3 – Fatores de risco incluídos no algoritmo FRAX®.....	17
Tabela 4 – Teor de vitamina D em vários alimentos.....	83
Tabela 5 – Bisfosfonatos: DCI, formulas químicas e denominações químicas.....	84
Tabela 6 – Sumário de ensaios clínicos com bisfosfonatos em mulheres pós-menopáusicas.....	85
Tabela 7 – Análise de fraturas vertebrais no estudo PROOF.....	26
Tabela 8 – Regimes de terapêutica hormonal.....	28
Tabela 9 – Concentrações aproximadas de fitoestrogénios em vários alimentos.....	31
Tabela 10 – Estado atual dos novos SERMs.....	86
Tabela 11 – Eventos cardiovasculares em mulheres tratadas com odanacatib vs placebo.....	39
Tabela 12 – Aporte diário de cálcio da totalidade da amostra.....	45
Tabela 13 – Aporte diário de cálcio no género feminino da amostra (n=35).....	46
Tabela 14 – Aporte diário de cálcio no género masculino da amostra (n=17).....	46
Tabela 15 – Aporte diário de cálcio das diferentes faixas etárias na totalidade da amostra.....	46
Tabela 16 – Aporte diário de cálcio das diferentes faixas etárias no género feminino.....	47
Tabela 17 – Aporte diário de cálcio das diferentes faixas etárias no género masculino.....	48
Tabela 18 – Relação entre o aporte diário de cálcio e o estado pré e pós-menopausa/andropausa na totalidade da amostra .....	49
Tabela 19 – Relação entre o aporte diário de cálcio e o estado pré e pós-menopausa.....	50
Tabela 20 – Relação entre o aporte diário de cálcio e o estado pré e pós-andropausa.....	50
Tabela 21 – Relação entre o aporte diário de cálcio e a suplementação de cálcio na totalidade da amostra.....	51
Tabela 22 – Relação entre o aporte diário de cálcio e a suplementação de cálcio no género feminino.....	52
Tabela 23 – Relação entre o aporte diário de cálcio e a suplementação de cálcio no género masculino.....	53
Tabela 24 – Probabilidade de fratura da anca ou major em 10 anos (total) acima e abaixo do valor de referência.....	54
Tabela 25 – Probabilidade de fratura da anca ou major em 10 anos (mulheres) acima e abaixo do valor de referência.....	55
Tabela 26 – Probabilidade de fratura da anca ou major em 10 anos (homens) acima e abaixo do valor de referência.....	56
Tabela 27 – Probabilidade de fratura da anca ou major em 10 anos em mulheres pós-menopáusicas.....	57
Tabela 28 – Probabilidade de fratura da anca ou major em 10 anos em mulheres pós-menopáusicas sujeitas a suplementação de cálcio .....	57
Tabela 29 – Classes farmacoterapêuticas na perspetiva histórica da osteoporose e a sua aprovação para aplicação clínica.....	60
Tabela 30 – Classes farmacoterapêuticas nas novas abordagens da osteoporose e a sua aprovação para aplicação clínica.....	61
Tabela 31 – População da Junta de Freguesia de Nossa Senhora de Fátima (2011).....	63
Tabela 32 – Amostra da população-alvo.....	63

## Acrónimos

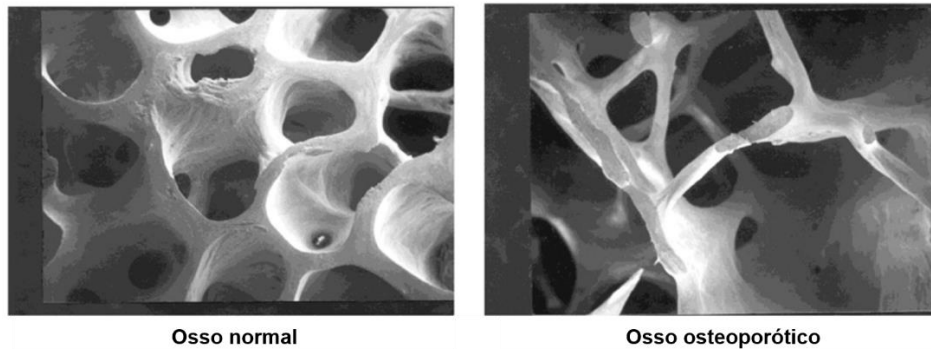
AMPc: adenosina 3',5'-monofosfato cíclico  
ASBMR: American Society of Bone and Mineral Research  
ATP: adenosina trifosfato  
AVC: acidente vascular cerebral  
BMP: bone morphogenic protein  
BMU: basic metabolic unit  
BTM: bone turnover markers  
CaBP: calcium binding protein  
CaK: catepsina k  
CaSR: calcium sensing receptor  
CTX-1: c-telopeptide of type 1 collagen  
DEXA: dual-energy x-ray absorptiometry  
DMO: densidade mineral óssea  
DNA: deoxyribonucleic acid  
DPOC: doença pulmonar obstrutiva crónica  
EMA: European Medicines Agency  
E+P: estrogénio + progesterona  
ER: estrogen receptor  
ERE: estrogen-responsive-elements  
EU: European Union  
EuroFir: European Food Information Resource  
FDA: Food and Drugs Administration  
FPPS: farnesyl diphosphate synthase  
FRAME: Fracture study in postmenopausal women with osteoporosis  
FRAX®: Fracture Risk Assessment Tool  
FREEDOM: Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months  
FSH: follicle-stimulating hormone  
GPER: G protein-coupled estrogen receptor  
HMG-CoA: 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A  
IC: intervalo de confiança  
IGF-I: Insulin-like growth factor 1  
IGFBP-5: insulin-like growth factor binding protein 5  
IgG<sub>2</sub>: imunoglobulina G<sub>2</sub>  
IL: interleucina  
IOF: International Osteoporosis Foundation  
IOM: Institute Of Medicine  
IV: intravenoso  
LOFT: Long-term Odanacatib Fracture Trial  
LRP5/6: lipoprotein receptor-related protein 5/6  
MORE: Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation  
OMS: Organização Mundial de Saúde  
OPG: osteoprotegerina  
PINP: procollagen type 1 N-terminal propeptide  
PM: peso molecular

PROOF: Prevent Recurrence Of Osteoporotic Fractures  
PTH: parathyroid hormone  
PTHrP: parathyroid hormone-related protein  
RANK: receptor activator of nuclear factor kappa- $\beta$   
RANKL: receptor activator of nuclear factor kappa- $\beta$  ligand  
sCTX: serum C-terminal cross-linked Telopeptide of type 1 collagen  
SERM: selective estrogen receptor modulator  
SNS: Serviço Nacional de Saúde  
SOTI: Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention  
SPR: Sociedade Portuguesa de Reumatologia  
STEAR: selective tissue estrogenic activity regulator  
STRATOS: STrontium RAnelate for Treatment of Osteoporosis  
TFG: taxa de filtração glomerular  
TGF: transforming growth factor  
THS: terapêutica hormonal de substituição  
TNF: tumor necrosis factor  
TROPOS: TReatment Of Peripheral OSteoporosis  
UI: unidade internacional  
uNTX: urinary N-terminal cross-linked Telopeptide of type 1 collagen  
UV: ultra-violeta  
VBP: vitamin D binding protein  
VDR: vitamin D receptor  
WHI: Whomen's Health Initiative

# 1. Introdução Teórica

## 1.1. Perspetiva Histórica e Novas Abordagens Terapêuticas na Osteoporose

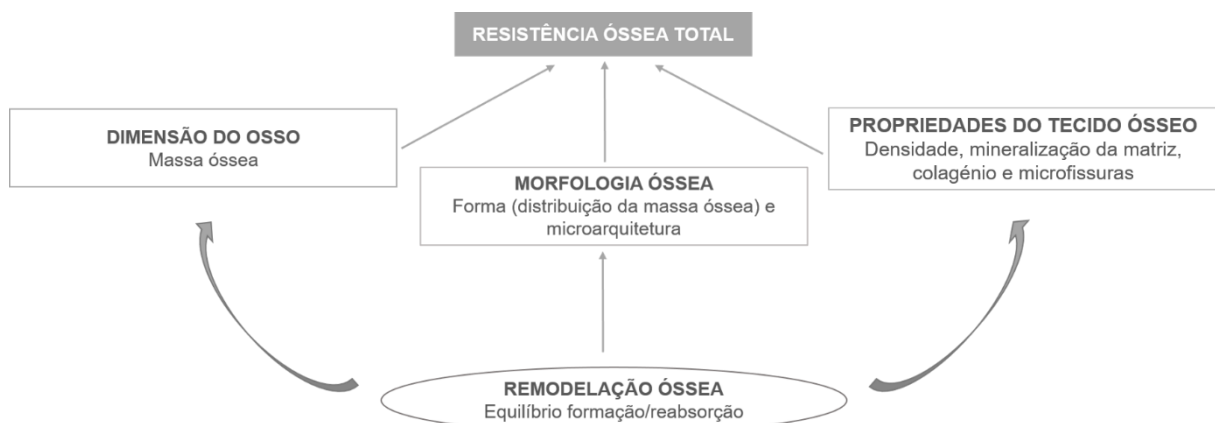
A osteoporose é uma patologia caracterizada pela redução da densidade mineral óssea (DMO) e da sua resistência devido a uma microarquitetura fragilizada e aumento da porosidade óssea (*Figura 1*), resultando no aumento do risco de fraturas mesmo na execução de atividades do quotidiano. [1] [2] [3] [4] [5] [6]



*Figura 1 – Micrografias de osso normal vs osso osteoporótico. Adaptado de [2].*

É a doença osteometabólica mais comum, com prevalência mundial crescente devido, principalmente, ao aumento da esperança média de vida da população. [3] [4]

A resistência óssea encontra-se relacionada com a massa e densidade ósseas, avaliadas por Densitometria Óssea de dupla energia (Dual-energy X-ray Absortiomerty, DEXA) e por parâmetros como a geometria, metabolismo e microarquitetura do tecido ósseo e composição da matriz extracelular do tecido ósseo. (*Figura 2*). [7] [3] [6]



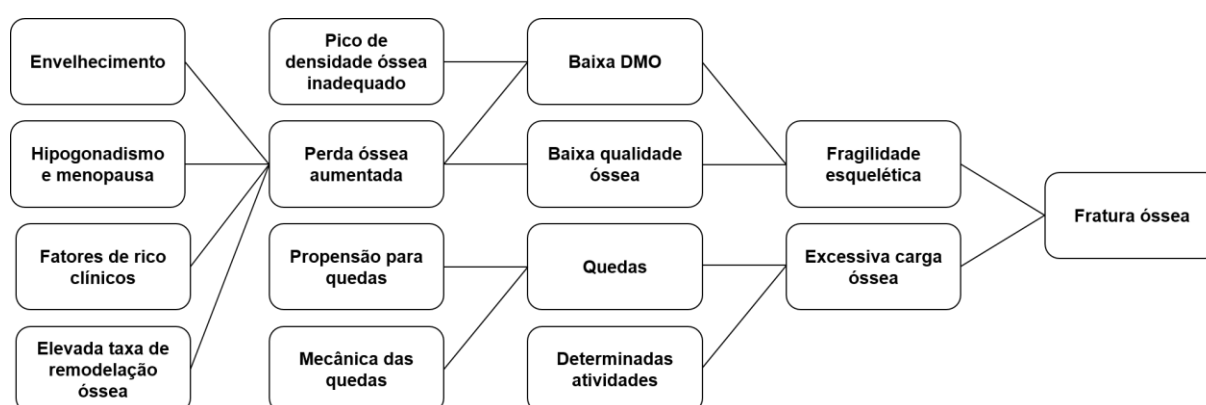
*Figura 2 – Determinantes da resistência óssea total. Adaptado de [1].*

*Guidelines* lançadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1994 definem a osteoporose de forma operacional para facilitar o seu diagnóstico clínico, tendo como base o índice T (*T-score*) da DMO: índice  $T \leq -2.5$  traduz-se na patologia, devendo ser considerado

o índice T mais baixo de uma das regiões consideradas (coluna vertebral lombar, colo femoral ou fêmur total) (Anexo 2: *Tabela 1*). [1] [8] [7] [6]

O desenvolvimento de osteoporose é resultado do efeito de um conjunto de fatores de risco genéticos e comportamentais (dieta, exercício físico, quedas, dependência tabágica ou alcoólica e consumo de cafeína) que, ao longo da vida vão contribuindo para a diminuição da integridade óssea. [1] [6] [5] [2]

Um dos fatores comportamentais predominantes para o desenvolvimento da osteoporose é o baixo aporte de cálcio e vitamina D através da alimentação. [1] Pessoas que tenham experienciado interrupções menstruais, distúrbios alimentares ou doenças sistêmicas durante a adolescência, não conseguem atingir o pico da DMO normal (18-25 anos), encontrando-se vulneráveis ao desenvolvimento da patologia manifestada através de fraturas ósseas comumente vertebrais, no colo do fêmur (anca) e no pulso (*Figura 3*). [1] [2]



*Figura 3 – Patogênese das fraturas relacionadas com a osteoporose. Adaptado de [2].*

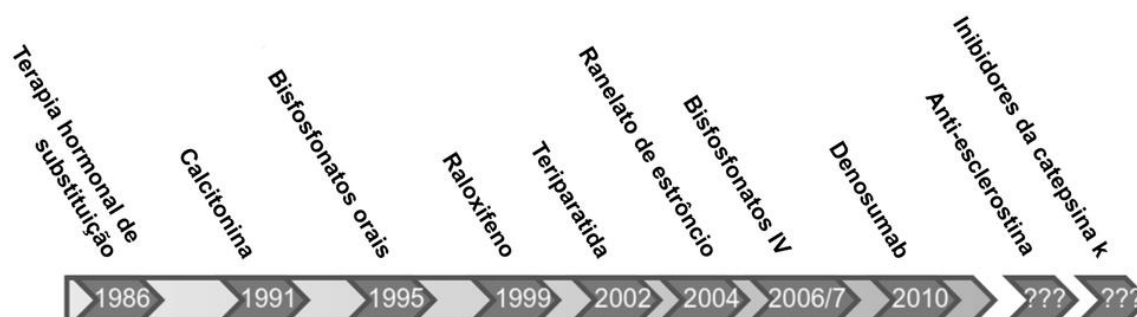
A osteoporose pode ser dividida em três classes consoante a sua etiologia: 1) osteoporose primária que pode ser pós-menopáusica ou tipo 1 e senil ou tipo 2; 2) osteoporose secundária, causada por patologias como o hiperparatiroidismo, hipofosfatásia e diabetes *mellitus* ou ainda pelo tratamento com glucocorticoides e 3) osteoporose juvenil e osteoporose relacionada com a gravidez (durante a mesma e pós-parto). [3] [5] [8]

A remodelação óssea, em estados não patológicos, resulta do equilíbrio entre dois mecanismos opostos coordenados temporal e espacialmente, a formação óssea realizada pelos osteoblastos e a reabsorção óssea pelos osteoclastos, nas unidades ósseas metabólicas (BMUs). [1] [5] Na osteoporose, a remodelação óssea encontra-se desequilibrada, com o processo de reabsorção superior à formação do tecido e com um número aumentado de BMUs. [1] [2] [3] [5] [8] Todo o processo de remodelação é controlado por citoquinas ou fatores de crescimento locais e sistêmicos que regulam a diferenciação e atividade das células osteoblásticas e osteoclásticas. [3] [1]

A monitorização da terapêutica instituída em doentes osteoporóticos e o rastreio da osteoporose é realizada na prática clínica através da avaliação de biomarcadores da remodelação óssea (BTMs), sendo os principais o pró-peptídeo N-terminal do pró-colagénio (PINP) e o C-telopéptido do colagénio tipo I (CTX-1), biomarcadores da formação e reabsorção ósseas, respetivamente. [9] [1]

A vertente histórica da terapêutica da osteoporose baseia-se nas principais classes farmacoterapêuticas utilizadas e no esclarecimento das suas características mais relevantes.

Estas classes pertencem a regimes farmacoterapêuticos para prevenção e tratamento da osteoporose e englobam dois grupos de fármacos funcionalmente distintos: os agentes anti-reabsortivos que suprimem a atividade osteoclástica, tendo como consequência a diminuição do ritmo de remodelação óssea e a promoção da mineralização da sua matriz; e os agentes anabólicos que exercem o seu efeito através da estimulação osteoblástica para formação de nova matriz óssea. [10] [11] A melhor opção terapêutica encontra-se sujeita a uma individualizada análise clínica dos doentes e, embora tenha ocorrido uma ampliação das opções terapêuticas dentro do grupo dos agentes anabólicos recentemente, os agentes anti-reabsortivos continuam a ser mais prescritos e utilizados na prática clínica. Tanto os fármacos anti-reabsortivos como os anabólicos serão abordados de forma detalhada na presente monografia (*Figura 4*). [11] [12]



*Figura 4 – Principais marcas na cronologia da terapêutica da osteoporose. O ranelato de estrôncio não está aprovado pela FDA, mas todos os outros fármacos estão aprovados tanto pela FDA como pela EMA. Adaptado de [14].*

Relativamente ao desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas na osteoporose, serão referidas as principais áreas de foco pela investigação científica baseadas nos conhecimentos adquiridos pelo desenvolvimento das classes farmacológicas mais antigas e em novas descobertas científicas. O mecanismo de ação das moléculas em desenvolvimento envolve vias metabólicas devidamente explicadas de forma individual para cada classe na presente monografia.

## 1.2. Avaliação do Aporte Diário de Cálcio e do Risco de Fraturas Ósseas

O cálcio, componente primordial do tecido ósseo, entre outros, é um macroelemento cujo aporte diário é essencial para a manutenção da homeostasia e qualidade do tecido ósseo. A avaliação do aporte de cálcio e do risco de fraturas ósseas dos utentes de uma farmácia de bairro, em Lisboa, na qual desenvolvi o meu estágio curricular, a farmácia Prates e Mota, consistiu na elaboração de inquéritos, tendo por base a calculadora do aporte de cálcio gerada pela *International Osteoporosis Foundation* (IOF) e o modelo *WHO Fracture Risk Assessment Tool*, FRAX®, desenvolvido para avaliar o risco de fraturas ósseas. [47] [48] [13]

A calculadora da IOF para avaliar o aporte de cálcio pela alimentação consiste num conjunto de questões relacionadas com diferentes grupos alimentares - leite, iogurtes, queijos, sobremesas, carne peixe e ovos, leguminosas (feijões e lentilhas), alimentos com amido, fruta, vegetais, nozes e sementes, comidas processadas e outros - nas quais o inquirido responde o número de vezes que consome os alimentos (em quantidade equivalente a uma dose

servida) por semana. A calculadora converte o resultado em mg de cálcio/dia, sendo os resultados uma estimativa do consumo de cálcio, uma vez que nem todos os alimentos contendo cálcio estão incluídos nos cálculos. Os intervalos de aporte diário de cálcio recomendados variam entre países, contudo, o *Institute of medicine (IOM) of the US National Academy of Sciences* lançou em 2010 algumas recomendações, consoante o género, idade dos indivíduos e estado de gravidez/lactação (*Tabela 2*). [14]

*Tabela 2 – Intervalos de aporte de cálcio por faixa etária definidos pelo IOM of the US National Academy of Sciences. Adaptado de [14].*

Infância e adolescência	Cálcio (mg/dia)
0-6 meses	200
6-12 meses	260
1-3 anos	700
4-8 anos	1000
9-13 anos	1300
14-18 anos	1300
Mulheres	Cálcio (mg/dia)
19-50 anos	1000
Pós-menopausa ( $\geq 51$ anos)	1200
Gravidez/lactação 14-18 anos	1300
Gravidez/lactação 19-50 anos	1000
Homens	Cálcio (mg/dia)
19-70 anos	1000
$\geq 70$ anos	1200

O algoritmo FRAX<sup>®</sup> foi desenvolvido pela Universidade de Sheffield, adaptado pela OMS, para a prevenção primária da osteoporose, calculando a probabilidade de um indivíduo não tratado, entre 40 e 90 anos de idade, sofrer uma fratura da anca e uma das quatro fraturas osteoporóticas *major* – coluna vertebral, anca, ombro ou antebraço – no espaço de 10 anos, tendo por base os fatores de risco clínicos individuais. [49] [15] [16]

Os fatores de risco clínicos incluem idade, sexo, IMC (índice de massa corporal) e fatores de risco dicotomizados, nomeadamente a história prévia de fratura de fragilidade, história familiar de fratura da anca, tabagismo atual, uso prolongado de glucocorticóides orais, diagnóstico de artrite reumatoide, consumo elevado de álcool e causas de osteoporose secundária (*Tabela 3*). [15] [17]



Tabela 3 – Fatores de risco incluídos no algoritmo FRAX®. Adaptado de [15].

Fatores de Risco do FRAX®	
<b>País de residência</b>	Hong Kong, Indonésia, Japão, Filipinas, Singapura, Coreia do Sul, Sri Lanka, Taiwan, Áustria, Bélgica, República Checa, Dinamarca, Finlândia, França, Alemanha, Grécia, Hungria, Irlanda, Itália, Lituânia, Malta, Noruega, Polónia, Roménia, Rússia, Eslováquia, Espanha, Suécia, Suíça, Turquia, Reino Unido, Argentina, Chile, Colômbia, Equador, México, Jordânia, Líbano, Tunísia, Canadá, EUA, Austrália, Nova Zelândia.
<b>Idade</b>	Entre 40 e 90 anos de idade.
<b>Sexo</b>	
<b>Etnia</b>	Disponível apenas para os EUA: caucasianos, afro-americanos, hispânicos e asiáticos.
<b>Altura, peso, IMC</b>	Peso em Kg, altura em cm, IMC (Kg/m²).
<b>Fratura osteoporótica prévia</b>	Incluindo evidência radiográfica de fratura vertebral de compressão.
<b>História familiar de osteoporose</b>	Fratura materna ou paterna da anca.
<b>Tabagismo ativo</b>	
<b>Uso de glucocorticoides</b>	Consumo de $\geq 5$ mg/dia de prednisolona por $\geq 3$ meses (ou dose equivalente de outro glucocorticoide).
<b>Artrite reumatóide</b>	Diagnóstico confirmado por um profissional de saúde.
<b>Osteoporose secundária</b>	Diabetes <i>mellitus</i> tipo I, osteogénese <i>imperfecta</i> em adultos, hipotireoidismo crónico não tratado e hipogonadismo ou menopausa prematura, mal nutrição ou mal absorção crónicas e doença hepática crónica.
<b>Ingestão alcoólica</b>	$>3$ unidades/dia (uma unidade equivale a 285 ml de cerveja, 30 ml de uma bebida espirituosa ou 120 ml de vinho).

É importante referir que alguns fatores de risco podem exercer efeitos variáveis (por exemplo a dose da terapêutica com glucocorticóides) podendo conduzir a uma sub ou sobre-estimativa do risco de fratura óssea em determinados indivíduos. [17]

O FRAX® é utilizado na avaliação de indivíduos para identificar quais os candidatos ao rastreio da DMO ou à intervenção farmacológica. Adicionalmente, pode servir de base ao desenvolvimento de *guidelines*, registo de fármacos e até na avaliação da economia na saúde (relação custo-eficácia). [15] Outra aplicação do FRAX® consiste na sua utilidade na elaboração de estudos relacionados com fraturas ósseas para desenvolvimento científico na prevenção das mesmas. [15]

## **2. Objetivos**

### **2.1. Perspetiva Histórica e Novas Abordagens Terapêuticas da Osteoporose**

A pesquisa das opções terapêuticas comercializadas e administradas até à atualidade tem como objetivo esclarecer o contexto histórico da aplicação dos fármacos das diferentes classes, os seus mecanismos de ação (tendo em conta as suas estruturas químicas), a sua efetividade, alguns pormenores farmacocinéticos e farmacodinâmicos e, ainda, as reações adversas mais notificadas de cada uma delas. Adicionalmente e tendo os aspetos supracitados devidamente sumarizados na presente monografia, podemos adquirir uma perspetiva abrangente do panorama atual da terapêutica e do estado de desenvolvimento de novos fármacos atualmente sujeitos a investigação.

### **2.2. Avaliação do Aporte Diário de Cálcio e do Risco de Fraturas Ósseas**

Com o estudo para o aporte de cálcio e risco de fraturas ósseas, numa população de um bairro de Lisboa, pretendemos analisar os seguintes aspetos da população-alvo: se o aporte diário de cálcio se encontra acima ou abaixo dos valores de referência recomendados pelo IOM of the US National Academy of Sciences lançadas em 2010 (*Tabela 2*); como se comporta o aporte médio de cálcio entre géneros e faixas etárias, assim como algumas variações, como a presença ou ausência de suplementação de cálcio e os estados de pré e pós-menopausa; se o risco de fratura dos inquiridos se encontra acima ou abaixo dos valores de FRAX® a partir dos quais a prática clínica considera o início da terapêutica anti-osteoporótica, nomeadamente o risco de fratura da anca igual ou superior a 3% e o risco de fratura major igual ou superior a 20%, em 10 anos [18]; como se comportam os riscos de fratura mencionados entre géneros e, por último, se existe alguma relação entre o aporte diário de cálcio e as probabilidades do risco de fratura.

### 3. Materiais e Métodos

#### 3.1. Perspetiva Histórica e Novas Abordagens Terapêuticas da Osteoporose

Na presente monografia pretende-se esclarecer a farmacoterapia, existente e em desenvolvimento, tendo por base um conjunto de artigos científicos, experimentais e de revisão, assim como a literatura existente sobre a matéria. A escolha do material de pesquisa teve como critérios de inclusão: a data das publicações, sendo preferidas as mais recentes; o prestígio dos autores, publicadores e organizações envolvidas; e a inclusão das palavras-chave: osteoporose, tratamento, prevenção, fraturas ósseas e cálcio. Como critérios de exclusão: pouca quantidade de referências bibliográficas de renome. Os motores de busca utilizados foram o ResearchGate, Pubmed e Google.

Adicionalmente, foram consultados os *websites* da *Food and Drugs Administration* e da *European Medicines Agency* para cada uma das classes farmacológicas mencionadas ao longo da monografia. A pesquisa científica teve início a março de 2017 e fim a agosto do mesmo ano.

*Osteoporosis* foi o principal livro consultado no desenvolvimento da monografia, uma vez que se trata de uma fonte fidedigna e com conhecimentos amplos, tanto na fisiopatologia da osteoporose como nas opções farmacoterapêuticas (tradicionais e em desenvolvimento).

#### 3.2. Avaliação do Aporte Diário de Cálcio e do Risco de Fraturas Ósseas

Os estudos desenvolvidos e apresentados na presente monografia, a análise do aporte de cálcio diário e o risco de fraturas ósseas, pretendem caracterizar a população-alvo, constituída por habitantes com idade igual ou superior a 50 anos do bairro do Rego, junta de freguesia das Avenidas Novas, Lisboa.

A metodologia para recolha de dados consistiu na entrega dos inquéritos a utentes que se disponibilizaram a responder aos mesmos, no decorrer de aproximadamente 4 meses (maio de 2017 - agosto de 2017). Assim, a amostra obtida trata-se de uma amostra não probabilística por conveniência, uma vez que a obtenção de uma amostra probabilística aleatória simples não foi possível com os meios disponíveis. Contudo, enquanto investigadora, considero que qualquer indivíduo que cumpra os critérios para o estudo, será representativo da população-alvo, não introduzindo enviesamento significativo nos resultados obtidos. Adicionalmente, não é possível apresentar o erro amostral e intervalo de confiança com este tipo de amostra.

O inquérito elaborado (Anexo 1) consistiu numa fusão da informação contida na calculadora do aporte de cálcio diário presente no *website* da IOF e da informação presente no *website* da Sociedade Portuguesa de Reumatologia e todos os fatores de risco contidos no algoritmo FRAX<sup>®</sup>. A parte das questões relacionadas com a alimentação dos inquiridos foi adaptada à população portuguesa com inclusão de alimentos mais consumidos em Portugal (iogurte líquido; queijo da Serra; requeijão; cereais; papa Nestum; ameixa; cereja figo; melancia; melão; meloa; morangos e pêsego) e exclusão de alimentos pouco consumidos (groselha, repolho-chinês; ruibarbo e wakame). As doses médias dos alimentos adicionados e o seu conteúdo em cálcio foram calculados com informação extraída dos *websites* do Serviço

Nacional de Saúde (SNS), da FDA, da *Canadian Food Inspection Agency* e, principalmente, da *European Food Information Resource* (EuroFir).

O tratamento estatístico dos dados teve início após limpeza dos mesmos, com exclusão de indivíduos da amostra inicial por falta de resposta a questões essenciais para o estudo desenhado, nomeadamente a sua idade, peso e altura. De seguida, e tendo em conta os objetivos do estudo descritos na secção anterior, procedeu-se à aplicação da fórmula alterada da calculadora do *website* da IOF para obtenção da métrica derivada, o aporte diário de cálcio, sendo esta uma das variáveis estatísticas. Por sua vez, a métrica mencionada deu origem a uma nova métrica derivada qualitativa que classifica binariamente todos os indivíduos em duas classes: acima e abaixo dos valores de referência (recomendados pela *IOM of the US National Academy of Sciences* 2010). Outras variáveis estatísticas quantitativas, a probabilidade em 10 anos de fratura da anca e de fratura major, obtiveram-se por aplicação direta do algoritmo FRAX® do *website* do *Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK*, adaptado para a população portuguesa pela Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR). Por sua vez, estas métricas deram origem a uma métrica derivada quantitativa que classifica binariamente os inquiridos em quatro classes: com probabilidade em 10 anos de fratura da anca acima e abaixo de 3% e a probabilidade em 10 anos de fratura major acima e abaixo de 20%, sendo estes os valores de referência na prática clínica para início da terapêutica para anti-osteoporose.

Após o tratamento inicial dos dados, efetuou-se uma análise estatística descritiva através de gráficos, nomeadamente gráficos de dispersão e barras, tabelas e parâmetros. Na análise univariada, os parâmetros analisados foram a média amostral (1) como medida de tendência central, o desvio padrão amostral (2) como medida de dispersão, frequências absolutas e percentagens. [19] [20] [21] [22] Por último, na análise bivariada, utilizou-se o coeficiente de correlação de *Pearson* (3). [23]

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \quad (1)$$

$$s = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2} \quad (2)$$

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{[\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2][\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2]}} \quad (3)$$

## 4. Resultados

### 4.1. Terapêutica da Osteoporose – Perspetiva Histórica

#### 4.1.1. Cálcio e vitamina D

O aporte adequado de cálcio e vitamina D é crucial para a manutenção da estrutura óssea humana, sendo comumente insuficiente na população idosa. As principais causas de hipovitaminose D são a baixa exposição solar, a incapacidade de síntese de vitamina D na pele, má nutrição e a reduzida hidroxilação renal da molécula. [24] Hipocalcémia pode acontecer em casos de hipotireoidismo, hipovitaminose D (a vitamina D é imprescindível na absorção intestinal de cálcio), tireoidectomia, diurese, hemorragia ou emese excessivos, alcoolismo e insuficiência renal crónica.

A vitamina D é a principal molécula reguladora da homeostase do cálcio, o que torna um fator importante na remodelação óssea e possui diferentes estruturas químicas que a divide em dois grupos: vitamina D<sub>3</sub> ou colecalciferol e vitamina D<sub>2</sub> ou ergocalciferol. [1]

Nos regimes terapêuticos anti-osteoporose são utilizados os metabolitos da vitamina D<sub>3</sub>, denominados 25(OH)D<sub>3</sub> (calcifediol) e 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (calcitriol), e uma molécula sinteticamente desenvolvida, a 1 $\alpha$ (OH)D<sub>3</sub> ou alfacalcidol, que se trata de um pró-fármaco posteriormente transformado em 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. [1]

No decorrer dos últimos 75 anos, a vitamina D tem sido alvo de intensivos estudos científicos que permitiram esclarecer a sua estrutura química e mecanismo de ação: numa fase inicial, a molécula foi descoberta como um fator anti-raquítico, tendo posteriormente recebido a designação de “vitamina”. [1]

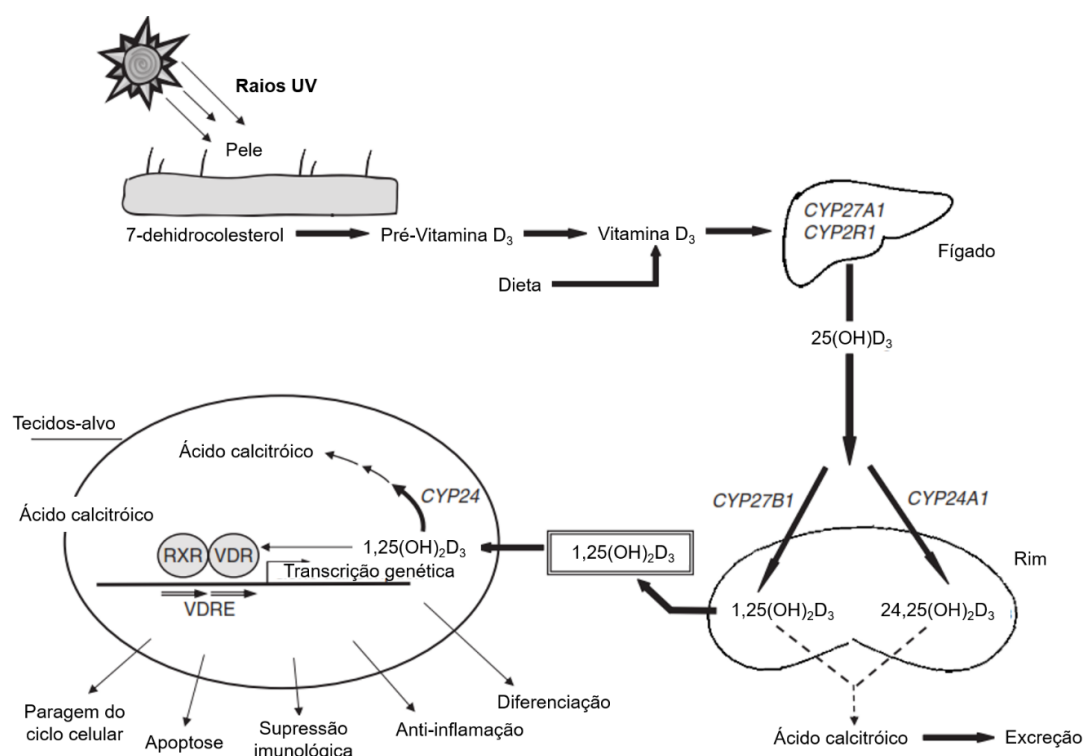


Figura 5 – Via metabólica da vitamina D. Adaptado de [1].

A vitamina D pode ser obtida através da dieta (Anexo 2: *Tabela 4*) ou por produção endógena sob o efeito dos raios solares na nossa pele, sendo a última fonte a principal e mais significativa (*Figura 5*). [1] A produção de vitamina D é influenciada por diversos fatores, nomeadamente diferenças na latitude, grau de pigmentação cutânea, aplicação de proteção solar tópica e a própria idade. [1]

Análogos estruturais da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  têm sido desenvolvidos com alterações moleculares que permitem potenciar a sua ação terapêutica (Anexo: *Figura 6*). [1]

É de extrema importância referir que a instituição de um regime terapêutico com a vitamina D requer uma primeira análise: verificar se a absorção intestinal de cálcio se encontra comprometida e, se afirmativo, averiguar se a desregulação do metabolismo ósseo se deve a esse facto ou não. [1]

A vitamina D, sendo uma molécula lipofílica, é absorvida na porção proximal do intestino delgado e requer a colaboração de fatores como: secreções gástricas, pancreáticas e biliares adequadas; formação de micelas; fácil difusão através da mucosa intestinal; boa difusão membranar e adequada absorção linfática. [1] Na administração oral de vitamina D, a concentração sérica da molécula começa a elevar-se após 4 horas da toma e possui um pico de concentração máxima às 12 horas, regressando a níveis basais após 72 horas. [1]

A vitamina  $\text{D}_3$  interage com a proteína de ligação à vitamina D, *Vitamin D Binding Protein* (VBP), entrando na circulação sanguínea e chegando, assim, aos tecidos-alvo. A nível intracelular estabelece ligação com os seus recetores nucleares, os *Vitamin D Receptors* (VDR) e, após modificações conformacionais, regula a expressão genética. [1] No tecido ósseo, os VDRs são expressos pelas células osteoblásticas, portanto a vitamina D exerce um efeito de estimulação da diferenciação e crescimento dos osteoblastos, assim como da mineralização óssea. [1]

O cálcio é absorvido no intestino delgado através de 3 passos principais: 1) transporte pela mucosa com microvilosidades mediado pela estrutura molecular  $\text{CaT1}$ ; 2) difusão intracelular mediada pela proteína ligada ao cálcio citoplasmática  $\text{CaBP}$ ; 3) extrusão mediada pela  $\text{CaATPase}$ . [25]

A biossíntese de  $\text{CaBP}$  é completamente dependente da concentração de vitamina D, enquanto que a  $\text{CaT1}$  é aproximadamente 90% dependente da mesma. [25]

Os efeitos terapêuticos da suplementação de cálcio e vitamina D, nomeadamente a incidência de fraturas ósseas em doentes osteoporóticos, não estão bem comprovados devido a diferenças significativas entre os análogos da vitamina D e no conteúdo de cálcio nos alimentos. [26] A administração de fármacos anti-osteoporóticos é normalmente acompanhada pela administração de cálcio e vitamina D para garantir uma concentração do macroelemento adequada e evitar, assim, casos de hipocalcémia devido à inibição da reabsorção óssea, potenciando também a recuperação pós-fratura. [26] [10] [24] [27]

Os resultados mais promissores surgiram num estudo efetuado num grupo de idosas com insuficiência subclínica de vitamina D, nas quais se administrou cálcio e vitamina D diariamente durante 18 meses: redução da incidência de fraturas não-vertebrais (32%) e de fraturas da anca (43%). A *Figura 7* compara as incidências de fratura entre o grupo tratado e o grupo placebo. [26] [28]

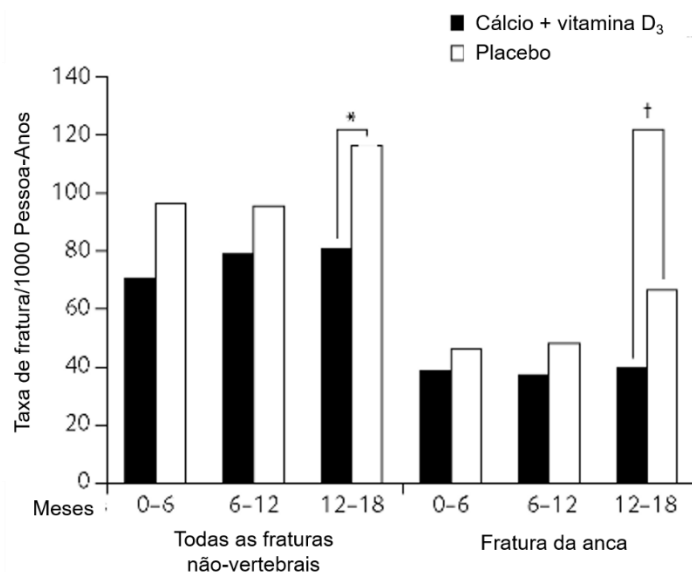


Figura 7 – Taxa de fraturas ósseas em mulheres idosas sob terapêutica com cálcio+vitamina D<sub>3</sub>. Adaptado de [31].

A segurança da administração de calciferol tem sido alvo de inúmeros estudos, um dos quais o da *Women's Health Initiative* (WHI) com duração de 7 anos, que demonstrou um aumento da incidência de formação de cálculos renais devido a hipercalcemia em 17% dos indivíduos. [1] Apesar da disparidade de resultados dos diferentes estudos científicos, existem dados suficientes que suportem o risco de hipercalcemia, hipercalcúria e cólicas renais em indivíduos submetidos à terapêutica, muitas vezes associada a insuficiência renal. [1]

#### 4.1.2. Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos são os agentes anti-reabsortivos mais prescritos para prevenção e tratamento da osteoporose. [10] [5] [29]

A primeira molécula, etidronato, foi desenvolvida para finalidades não terapêuticas, contudo, estudos posteriores demonstraram o seu efeito de inibição da reabsorção óssea. [1] [8]

Os bisfosfonatos são análogos sintéticos dos pirofosfatos (P-O-P), com troca do átomo de oxigênio por um carbono. (Figura 8). [1] [5] [8] [30]

Podemos dividir os bisfosfonatos em dois grupos tendo em conta a sua estrutura química: sem amina (etidronato, clodronato e tiludronato) e com amina (alendronato, risedronato, ibandronato, pamidronato e ácido zoledrónico). Ambos possuem efeitos físico-químicos semelhantes, mas efeitos celulares distintos (Anexo: Tabela 5). [1]

Os bisfosfonatos sem amina possuem cadeias laterais simples e os bisfosfonatos com amina apresentam uma das cadeias contendo –OH e outra cadeia longa com azoto (alendronato e pamidronato) ou um grupo heterocíclico (risedronato e ácido zoledrónico). Ambos são

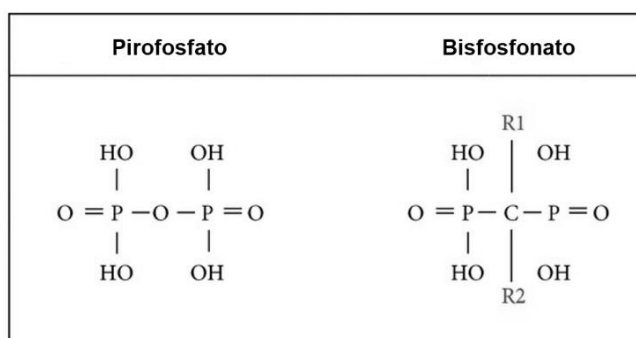


Figura 8 – Estruturas químicas dos pirofosfatos e bisfosfonatos. Adaptado de [30].

metabolizados nos osteoclastos. [11] [5]

O mecanismo de ação dos bisfosfonatos com amina sobre o metabolismo ósseo inicia-se com a inibição da farnesil difosfato sintetase (FPPS) da via metabólica do ácido mevalônico ou da HMG-CoA, impedindo a formação de farnesol e geranylgeraniol – essenciais para que certas moléculas adiram à superfície celular dos osteoclastos. Estes fármacos afetam, assim, inúmeras funções intracelulares, inclusivamente a integridade membranar dos osteoclastos e a sua estrutura citoesquelética (*Figura 9*). [1] [26] [5] [8]

Os bisfosfonatos sem amina exercem o seu efeito principal no interior dos osteoclastos, após a sua metabolização em análogos não hidrolisáveis do ATP, sendo que a acumulação destes compostos provoca a apoptose osteoclástica. [1] [11] [5]

De uma forma geral, podemos afirmar que os bisfosfonatos quebram a estrutura celular dos osteoclastos e, conseqüentemente, impossibilitam que estas células realizem a reabsorção óssea durante a sua remodelação. [31]

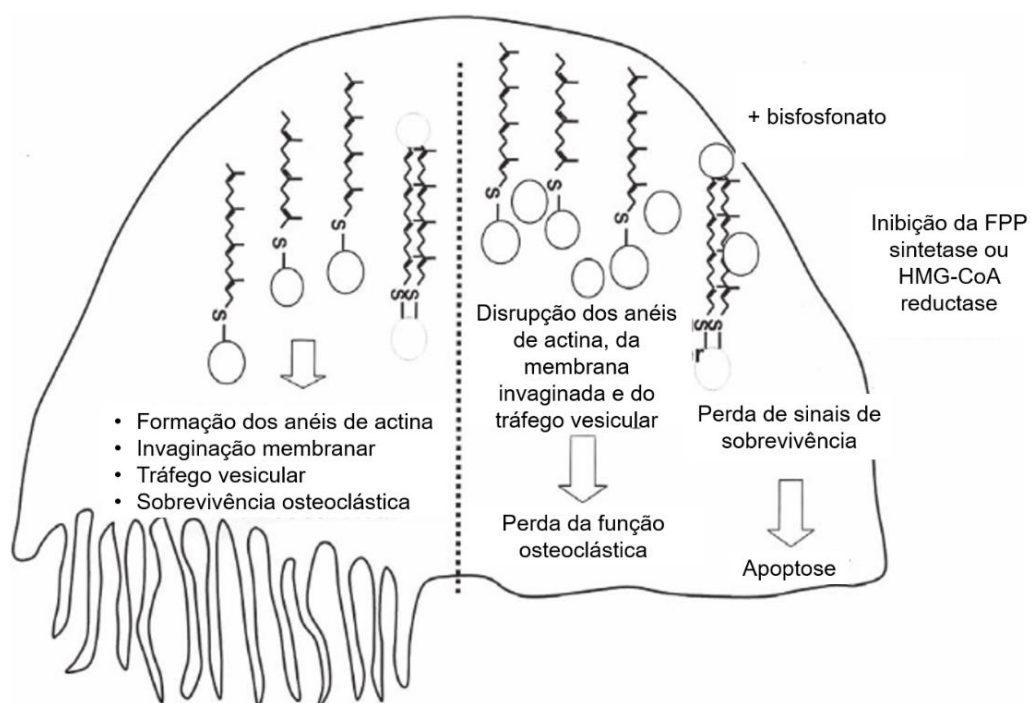


Figura 9 – Mecanismo de inibição da via metabólica do mevalonato pelos bisfosfonatos. Adaptado de [1].

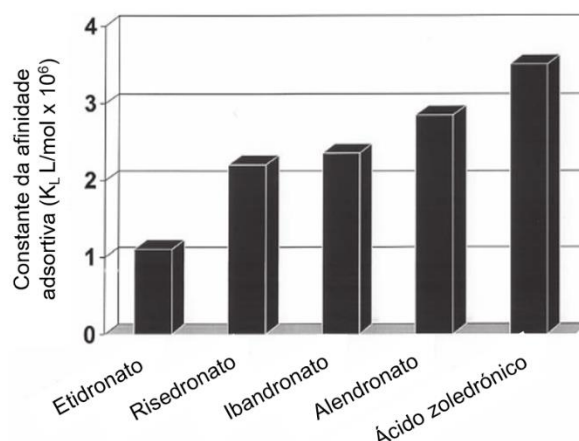
A absorção dos bisfosfonatos é muito reduzida devido à sua carga molecular negativa que dificulta na difusão através das membranas lipofílicas (menos de 1% é efetivamente absorvido). [1] A metabolização destes fármacos não ocorre, sendo excretados de forma intacta. A excreção renal é efetuada tanto através da filtração glomerular como por secreção ativa no túbulo proximal (esta informação deve estar presente aquando de casos de insuficientes renais). [1] A seletividade dos bisfosfonatos existe por dois motivos: 1) afinidade para os cristais cálcio-fosfóricos presentes nas cavidades com atividade reabsortiva dos osteoclastos aquando da remodelação óssea (efeito físico-químico) e 2) apenas células fagocíticas – osteoclastos e macrófagos – conseguem internalizar estes fármacos (efeito



celular). [1]

Diferenças entre compostos deste grupo conferem-lhes propriedades distintas tais como: afinidade e aderência à superfície de hidroxiapatite (*Figura 10*); difusão no tecido ósseo e capacidade de inibição da FPPS. [1] [5]

A efetividade dos bisfosfonatos encontra-se descrita em inúmeros estudos científicos, com aumento da DMO da coluna vertebral e da anca, reduzindo a incidência de fraturas da coluna vertebral e fraturas não-vertebrais em 50-60%. [26] [29] O aumento da DMO vertebral é mais acentuado nos primeiros 6 meses de tratamento com a maioria dos bisfosfonatos contendo amina (*Anexo 2: Tabela 6*). [26]



*Figura 10 – Potências de afinidade à superfície de hidroxiapatite dos diferentes bisfosfonatos. Adaptado de [1].*

Efeitos adversos verificados em todos os bisfosfonatos incluem dores ósseas, articulares e musculares. Nas formas sólidas também se verificam náuseas, disfagia, azia, irritação gastroesofágica, gastrites e úlceras gástricas. Na administração IV, ocorrem com alguma frequência efeitos como pirexia, cefaleia e dores articulo-musculares. [5] [26] [27]

Tem vindo a ser sugerido que, na administração crónica de bisfosfonatos, outros efeitos de mecanismo patológico desconhecidos podem surgir, tais como fraturas femorais atípicas raras, osteonecrose maxilar, cancro da mama metastizado, toxicidade renal, toxicidade devido a insuficiência renal (os bisfosfonatos estão contraindicados em doentes com TFG < 30-35 ml/min), inflamação ocular e risco de cancro no pulmão. [5] [2]

No caso da osteonecrose maxilar em particular, sendo mais comum em regimes terapêuticos crónicos com administração IV de bisfosfonatos em doentes cancerosos, a *American Dental Association* e a *American Society of Bone and Mineral Research* (ASBMR) publicaram *guidelines* terapêuticas específicas. De salientar que, embora a precaução necessária, faltam alguns dados que suportem a dimensão destes efeitos nos humanos. [1] [2]

#### 4.1.3. Calcitonina

A calcitonina é uma hormona péptica natural e endógena produzida pelas células C da glândula tiroide e identificada em 1961, tendo a sua investigação científica surgido no início de 1970 e aprovação de calcitonina injetável pela FDA em 1984. [1] [8] [11] Estudos indicam que a função primária da calcitonina não é a regulação homeostática do cálcio como se pensava, mas sim a proteção do esqueleto aquando de reabsorção exacerbada por intensa remodelação óssea como acontece na hipercalcémia e na lactação. [1] Trata-se, portanto, de um mecanismo fisiológico no qual ocorre redução da concentração plasmática de cálcio por diminuição da reabsorção óssea e aumento da excreção urinária de cálcio. [32]

No seu mecanismo de ação, a calcitonina liga-se a recetores nos osteoclastos, resultando numa rápida (minutos) perda de superfície reabsortiva nas lacunas, cessação da mobilidade, inibição da retração pseudopodial e marginal, inibição da secreção de enzimas proteolíticas pelos osteoclastos e inibição da bomba de prótons, sendo que a atividade osteoblástica se mantém intacta no processo. [32]

Relativamente aos perfis farmacocinético e farmacodinâmico da calcitonina, estudos indicam que o tempo de semi-vida ( $t_{1/2}$ ) ronda os 9-15 minutos e a concentração máxima ( $T_{max}$ ) é atingido em 30 minutos, regressando a valores basais 2 horas após administração. [33] Dosagens crescentes de calcitonina de salmão administradas oralmente traduzem-se em concentrações máximas ( $C_{max}$ ) crescentes. [33]

Existem formulações parenterais e entéricas recorrendo a calcitonina humana, de origem suína e de enguia, que diferem na potência medida através do seu efeito hipocalcémico. [1] Nas formulações parenterais, as semi-vidas biológicas das diferentes calcitoninas são curtas e semelhantes entre si, contudo existem diferenças na sua excreção, sendo a calcitonina humana eliminada em metade do tempo da calcitonina de salmão. [1] As preparações intranasais possuem efeitos biológicos rápidos, com um  $t_{1/2}$  superior ao da calcitonina injetável, sendo, contudo, necessária uma maior quantidade de substância ativa para efeitos equivalentes. [1] Dado o baixo peso molecular da calcitonina, esta torna-se ótima para administração entérica combinada com protetores da degradação proteolítica.

Aprovada pela FDA (e EMA em 1999, com suspensão posterior) por mostrar eficácia no tratamento da osteoporose em mulheres com pelo menos 5 anos de menopausa e na redução da incidência de fraturas vertebrais em 30%, sem eficácia em fraturas dos restantes ossos. [2] [34]

O estudo *Prevent Recurrence Of Osteoporotic Fractures* (PROOF) demonstrou que uma dose diária de 200 UI de calcitonina recombinante intranasal durante 5 anos, reduz a incidência de fraturas exclusivamente vertebrais em 36% (Tabela 7). [1] [26] [8] Contudo, parece possuir menor eficácia que outros grupos farmacoterapêuticos como os bisfosfonatos ou a teriparatida no tratamento da osteoporose. [10] [8] [35]

Tabela 7 – Análise de fraturas vertebrais no estudo PROOF. Adaptado de [1].

	Placebo <i>n</i> = 270	Spray nasal de calcitonina de salmão		
		100 UI <i>n</i> = 273	200 UI <i>n</i> = 287	400 UI <i>n</i> = 278
Pacientes com $\geq 1$ nova fratura vertebral [ <i>n</i> (%)]	70 (25.9)	59 (21.9)	51 (17.8)	61 (21.9)
Rácio relativo (95% IC)	1	0.85 (0.60-1.21)	0.67 (0.47-0.97)	0.84 (0.59-1.18)
Pacientes com $\geq 2$ nova fratura vertebral [ <i>n</i> (%)]	33 (12.2)	34 (12.5)	24 (8.4)	30 (10.8)
Rácio de probabilidades (95% IC)	1	1.02 (0.64-1.88)	0.65 (0.38-1.14)	0.87 (0.41-1.30)
Novas fraturas vertebrais/1000 pacientes-anos-raio-x	131	129	78	111

Um estudo realizado em Londres, indicou que a incidência de efeitos adversos é maior em indivíduos submetidos a calcitonina recombinada humana que submetidos a calcitonina de salmão, como náuseas, distúrbios gastrointestinais (poliúria, urgência urinária), cefaleias e emese. [1]

Com a administração IV de calcitonina, estima-se que efeitos adversos ocorram em 40-60% dos indivíduos, sendo os mais comuns o rubor e a inflamação no local da injeção. Outros efeitos mais raros surgem na administração intranasal como rinite, epistaxe e reações alérgicas. [1] [2] Estudos têm sugerido uma relação entre a administração de calcitonina e o desenvolvimento modesto de determinados tipos de cancro, contudo as evidências não são suficientemente significativas para aferir uma relação causal. [2]

#### **4.1.4. Terapêutica Hormonal de Substituição (THS)**

A THS consiste na inclusão de estrogénio e progestina no esquema farmacológico da osteoporose pós-menopáusia e surgiu quando o endocrinologista Fuller Albright, no início dos anos 1940, utilizou pela primeira vez o termo “osteoporose pós-menopausa” para caracterizar a osteoporose como consequência da redução de estrogénio aquando da menopausa. [1] [8] O estrogénio é o composto regulador do metabolismo ósseo nas mulheres e homens, sendo que a concentração de estradiol também permite prever o risco de fraturas. [5]

Na atualidade, a THS não é considerada de 1ª linha para tratamento da osteoporose devido a questões de segurança expostas pelo estudo da WHI, contudo, no consenso global sobre a terapia hormonal de substituição, com a participação da *American Society of Reproductive Medicine*, da *Asia Pacific Menopause Federation Endocrine Society*, da *European Menopause and Andropause Society*, da *International Menopause Society*, da *International Osteoporosis Foundation* e, por último, da *North American Menopause Society*, ficou clara a efetividade da terapêutica para prevenção de fraturas em mulheres pós-menopáusicas com idade inferior a 60 anos e nos 10 anos posteriores à menopausa. [36]

O estradiol é um agonista dos recetores nucleares de estrogénio (ER $\alpha$  e ER $\beta$ ) e do recetor de membrana intracelular de estrogénio (GPER) e quando a hormona interage com estas moléculas, provoca uma alteração da sua conformação (dimerização). Os dímeros sofrem alterações bioquímicas (acetilação e fosforilação) e interagem com regiões específicas da cadeia de DNA, ocorrendo ativação de moléculas de sinalização celular e resultando na inibição da reabsorção óssea. [1] Diversos tipos celulares expressam ERs, tais como células progenitoras indiferenciadas da medula óssea, osteoblastos maduros, osteoclastos e osteócitos. [1]

A THS potencia a formação óssea através de: regulação do número de osteoblastos; produção de matriz óssea e sua mineralização; expressão de fatores de crescimento e fatores moduladores da reabsorção óssea; expressão de ERs. Além do referido, diminui a reabsorção óssea através da inibição da diferenciação de precursores osteoclásticos. [1] [8]

O estudo clínico da WHI demonstrou uma diminuição do risco de fraturas vertebrais e da anca em 34% e outras fraturas osteoporóticas em 23%, sob terapêutica hormonal durante 5 anos. [1] [2] A THS encontra-se disponível em preparações orais e transdérmicas que podem conter apenas estrogénio, apenas progestina ou ambos em combinação (*Tabela 8*). As dosagens terapêuticas podem ser administradas de diferentes formas, sendo possível adotar um regime cíclico, sequencial ou contínuo. [1] [2]

Nas preparações orais ocorre o aumento do agente na 8ª hora pós-administração. [37]

Os estrogénios são metabolizados pelo citocromo P450 isoenzima 3A4, portanto indutores ou inibidores do CYP3A4 afetam este processo. [37]

*Tabela 8 – Regimes de terapêutica hormonal. Adaptado de [1]*

Produtos (hormonas específicas)	Doses (mg/dia)
<b>Estrogénios orais (comprimidos)</b>	
Premarin (CEE)	1.25, 0.90, 0.625, 0.45, 0.30
Estrace (estradiol)	2.0, 1.0, 0.5
Ogen (estropipato)	0.75
Ortho-Est (estropipato)	0.75
<b>Estrogénios transdérmicos (adesivos)</b>	
Vivelle (estradiol)	0.025-0.10
Climara (estradiol)	0.025-0.10
Alora (estradiol)	0.025-0.10
Menostar (estradiol)	0.014
<b>Combinações de estrogénio orais (comprimidos)</b>	
Prempo/Premphase (CEE/MPA)	0.625/5.0, 0.625/2.5, 0.45/1.5, 0.30/1.5
Ortho-Prefest (estradiol/norgestimato)	1.0/0.09
Activella (estradiol/noretindrona)	1.0/0.5, 0.5/0.1
FemHRT (etinilestradiol/ noretindrona)	0.0025/0.5, 0.005/1.0
<b>Combinações de estrogénios transdérmicos (adesivos)</b>	
Climara Pro (estradiol/levonorgestrel)	0.045/0.015

Como dito, existem evidências das vantagens da terapêutica estrogénica associada ou não a progestativos como a tibolona (esteroide sintético derivado da noretisterona, metabolizado a moléculas com afinidade para recetores de estrogénio, progesterona e androgénio, sendo considerado um regulador seletivo da atividade estrogénica – STEAR), na manutenção e aumento da DMO. [36] [38] A tibolona não exerce os efeitos secundários dos estrogénios no tecido mamário e no sistema cardiovascular, prevenindo a perda óssea pós-menopáusia. [32]

O estudo da WHI, realizado em 2002, consistiu na terapêutica com estrogénios e progestina – análogo sintético da progesterona. Como resultados, observou-se uma diminuição significativa de fraturas da anca e coluna vertebral aquando da terapêutica hormonal combinada, contudo, a combinação E+P apresentou mais riscos do que benefícios, com efeitos adversos como aumento do risco de infarto agudo do miocárdio, AVC, cancro da mama invasivo, embolia pulmonar, trombose venosa profunda e declínio cognitivo. [1] [26] Consequentemente, a FDA lançou o alerta da não utilização deste regime terapêutico em doentes com cardiopatias. Na administração do regime estrogénico verificaram-se os mesmos efeitos, à exceção do aumento do risco de cancro da mama e da disfunção cardíaca. [1] [26] [5] [2] Outros efeitos secundários observados em estudos clínicos consistiram no aumento do risco de cancro do endométrio, metrorragia, hipersensibilidade mamária e disfunções vesiculares. [5] Como resultado, a THS deve ser implementada nas dosagens mais baixas e com uma curta duração para atenuação de sintomas menopáusicos severos, sendo aprovada para prevenção da osteoporose em mulheres sintomáticas. [26] [2]

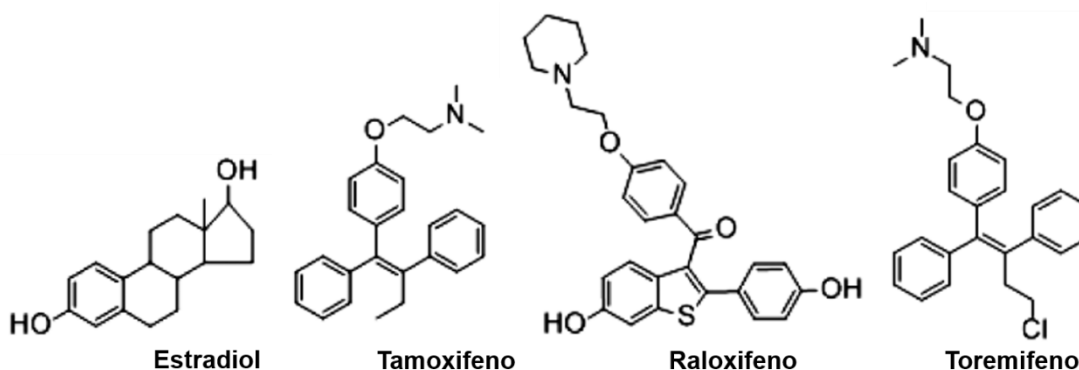
#### 4.1.5. Análogos do Estrogénio

Existe uma variedade de moléculas capazes de interagir com os recetores de estrogénio. Estes agentes conseguem mimetizar a ação do 17 $\beta$ -estradiol, uma vez que funcionam como seus agonistas totais e parciais em determinados tecidos, enquanto que noutros tecidos, podem possuir efeitos residuais ou até antagonistas da ação do estrogénio. [1]

##### 4.1.5.1. Moduladores Seletivos do Recetor de Estrogénio (SERMs)

Os SERMs foram desenvolvidos para preversar os benefícios do estrogénio e minimizar os riscos na mama, útero e sistema cardiovascular. [8]

Atualmente, existem duas classes aprovadas para utilização clínica: os derivados do trifeniletileno de 1<sup>a</sup> geração (tamoxifeno e toremifeno) para prevenção e tratamento do cancro da mama e prevenção da osteoporose e os derivados do benzotiofeno de 2<sup>a</sup> geração (raloxifeno) para prevenção e tratamento da osteoporose pós-menopáusia (*Figura 11*). [1] [39]



*Figura 11 – Estruturas químicas dos SERMs. Adaptado de [39].*

O tamoxifeno comporta-se como antagonista, agonista parcial ou agonista total dos ER dependendo do tecido-alvo, atuando no tecido ósseo como agonista dos ER. [5] O raloxifeno possui propriedades estrogénicas no osso e anti-estrogénicas no útero e na mama. [5]

Nos anos 1970's pouca informação existia sobre a farmacocinética do metabolismo destes compostos *in vivo*, uma vez que o seu registo para tratamento do cancro da mama não exigia tais conhecimentos. [39] Entretanto, estudos foram conduzidos para avaliar a utilidade do tamoxifeno na prevenção do cancro da mama, descobrindo-se os seus metabolitos ativos e a sua intervenção na prevenção de perda óssea. [39]

Posteriormente, o raloxifeno demonstrou melhorar a DMO e foi aprovado pela FDA (1997 para prevenção e 1999 para tratamento) e EMA (1998 para prevenção) da osteoporose pós-menopáusia. [11] [40]

No mecanismo de ação deste grupo, o SERM estabelece ligação com os ER $\alpha$  (agonista seletivo parcial/antagonista) e ER $\beta$  (antagonista seletivo), provocando a sua dimerização. De seguida, ocorre ativação da transcrição genética de sequências específicas de DNA. [1] [8] Temos vindo a assistir a um aumento considerável na descoberta de novos fatores de

transativação intracelulares que interagem no local do recetor nuclear, os co-ativadores e co-repressores. [1]

Uma vez que o raloxifeno e o estradiol competem para uma ligação de elevada afinidade ao recetor nuclear, o primeiro comporta-se como antagonista competitivo que depende da ativação transcricional da via de ação clássica do estrogénio. [1]

O tamoxifeno atua na desestabilização dos dímeros, interferindo com a transcrição genética. [1] A sua seletividade tecidual não depende da ligação aos diferentes isotipos de recetores, mas sim do recrutamento de co-ativadores específicos do tecido e da ligação a sequências de *non-estrogen-responsive-elements* (ERE). [24]

O tamoxifeno possui um longo período de atuação terapêutica, com  $t_{1/2}$  elevado no qual se mantém metabolicamente ativo, enquanto que o raloxifeno tem um  $t_{1/2}$  relativamente curto e é rapidamente conjugado e excretado através do trato biliar. [39]

O raloxifeno tem um  $t_{1/2}$  de eliminação de 27 horas que, aparentemente, resulta do seu metabolismo de fase II reversível na qual a molécula de raloxifeno se conjuga com compostos polifenólicos antes da sua excreção, tais como sulfatos e glucoronidos. [39]

O tamoxifeno apresentou eficácia no aumento significativo da DMO vertebral, diminuição acentuada dos biomarcadores da remodelação óssea (osteocalcina e fosfatase alcalina total), diminuição da excreção urinária de alguns compostos do metabolismo ósseo e aumento do período de remodelação óssea. [1]

Relativamente ao raloxifeno, o maior estudo efetuado, o *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation* (MORE), demonstrou diminuir a reabsorção óssea, melhorar a estrutura e densidade ósseas e reduzir as fraturas ósseas vertebrais, sem efeito significativo no restante esqueleto (*Figura 12*). [1] [5] [24] [26] [29] [27]

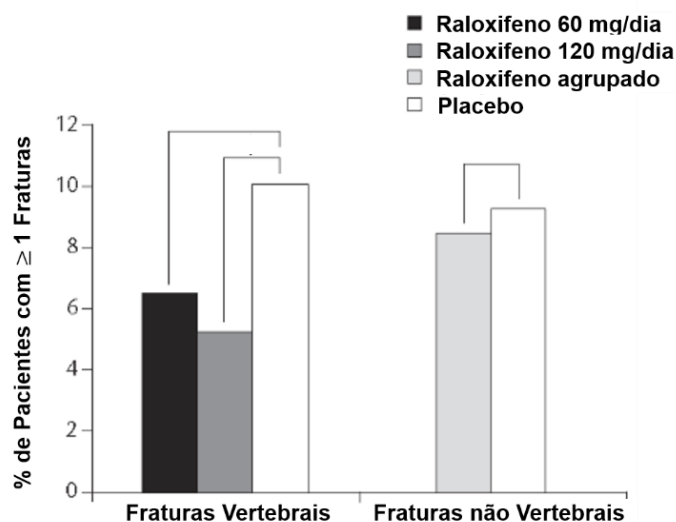


Figura 12 – Incidência de novas fraturas ósseas em mulheres pós-menopáusicas sob terapêutica com raloxifeno. Adaptado de [26].

O tamoxifeno tem sido associado a casos de carcinoma do endométrio e, estudos clínicos evidenciam que o risco desse efeito adverso pode duplicar ou até triplicar, sendo, por esse motivo, prescrito apenas durante 5 anos. [5] Outros efeitos adversos incluem: aumento da

concentração sérica de triglicéridos; tromboemolismo pós-cirúrgico; esteatose hepática; redução cognitiva; redução da libido; fusão da placa de crescimento prematura e cataratas. [24] [5]

Relativamente ao raloxifeno, são observados efeitos como afrontamentos, câibras, trombos nos membros inferiores e, raramente, trombos nos pulmões e olhos. Existem, ainda, relatos de efeitos como edema e dores nos membros inferiores, angina do peito, apneia e anormalidades visuais. [24] [5] [26] Estudos recentes associam a administração de raloxifeno com um ligeiro aumento do risco de AVC. [27]

#### 4.1.5.2. Fitoestrogénios

O grupo dos fitoestrogénios, comumente denominados de fitoestrogénios fenólicos, flavonoides e fitoestrogénios não-esteroides, engloba 6 subgrupos químicos: calconas; flavonóis; flavanonas; flavonas; isoflavonas; cumestanos e linhanos. [1] Os subgrupos considerados mais relevantes para a biologia humana são as isoflavonas, os cumestanos e os linhanos, encontrando-se presentes em diversos géneros alimentícios e em diferentes concentrações (*Tabela 9*). [1]

*Tabela 9 – Concentrações aproximadas de fitoestrogénios em vários alimentos. Adaptado de [1].*

Fitoestrogénio	Alimento	Concentração (mg/10g)
Daidzeína	Soja, tofu, feijão preto	10, 1, 7
Genisteína	Soja, tofu, feijão preto	10, 1, 7
Coumestrol	Brotos de alfalfa, brotos de trevo, soja	7, 7, 0.3
Flavonóis	Cebola, maçã, vinho tinto, cereais	35, 36, 11, 6
Linhanos	Fruta, vegetais, sementes de linho, linhaça	60, 60, 67, 67

Os fitoestrogénios possuem atividade estrogénica, mas maior afinidade para os ER- $\beta$  e com mecanismo de ação semelhante ao do estrogénio e dos SERMs. [8] Os fitoestrogénios estimulam a diferenciação osteoblástica e inibem a osteoclastogénese: os flavonóis possuem capacidade de inibir a formação de osteoclastos através da diminuição de radicais livres e de TNF- $\alpha$ ; as isoflavonas reduzem o número de osteoclastos, restabelecendo o equilíbrio entre formação e reabsorção óssea; os coumestanos conseguem potenciar a atividade da fosfatase alcalina, do colagénio tipo I e da osteocalcina, prevenindo, assim, a reabsorção óssea. [8]

A farmacocinética destes compostos tem início na sua degradação intestinal devido à atividade bacteriana, aspeto que define a sua biodisponibilidade. [1]

No intestino, os precursores são convertidos em agliconas e equol. [1] Após absorção, as isoflavonas são conjugadas com o ácido glucorónico ou com o ácido sulfúrico ainda nas células intestinais ou no fígado. [1] Os compostos são, posteriormente, eliminados por excreção renal. [1]

Um estudo desenhado para esclarecimento do mecanismo de excreção em voluntários sujeitos ao consumo de isoflavonas na soja demonstrou uma variação acentuada na excreção de daidzeína e genisteína, assim como dos seus metabolitos (equol; O-desmetilangolensina

e 6'-hidroxi-O-desmetilangolensina). [1]

Ensaio clínico demonstraram a eficácia dos fitoestrogénios, tendo um deles consistido na suplementação de isoflavonas em mulheres pós-menopáusicas a baixas e elevadas concentrações durante 6 meses: os *outcomes* foram o aumento marginal da DMO na coluna lombar no grupo sujeito a dose elevada (90 mg/dia), sem alterações no grupo sujeito a dose reduzida (56 mg/dia) e sem efeitos nos restantes ossos. [1]

Contudo, este grupo farmacoterapêutico encontra-se associado a incertezas científicas que se traduzem no seu reduzido significado clínico: faltam *standards* analíticos para métodos de medição das suas concentrações nos alimentos; acentuada variabilidade inter-individual; poucas evidências sobre os seus componentes ativos e a dose efetiva; os benefícios são específicos de determinada faixa etária; os resultados dos estudos são, muitas vezes, contraditórios e com *designs* marcadamente distintos e, por fim, nem a eficácia nem a segurança de terapêuticas prolongadas se encontram regulados. [24] [41]

A suplementação contínua e prolongada de fitoestrogénios está relacionada com o aparecimento de adenocarcinoma do endométrio de grau I, com alterações no crescimento mamário e lactação e demonstrou intervir em doenças uterinas como a endometriose. [41]

#### 4.1.6. Péptidos da Hormona Tiroideia

A hormona da paratiroide (PTH) recebe a denominação de teriparatida quando se trata do péptido do fragmento de PTH recombinante humano 1-34 e de preotact quando se trata do fragmento de PTH recombinante humano 1-84, sendo classificados como agentes anabólicos que mantêm a concentração sérica de cálcio controlada através da sua reabsorção tubular nos rins e da atividade da enzima 1 $\alpha$ -hidroxilase que produz vitamina D<sub>3</sub> que, por sua vez, promove o aporte de cálcio pelas células epiteliais intestinais. [1] [27] [10] [42] [5]

Os efeitos dos péptidos no tecido ósseo dependem da dose administrada, sendo que níveis elevados provocam efeitos catabólicos (reabsorção óssea - fraturas), enquanto que níveis reduzidos provocam um efeito anabólico e estimulam a formação óssea. [8] [1] [29] Uma administração intermitente deste agente ativa mais a linhagem osteoblástica que a linhagem osteoclástica. [5]

Os péptidos estimulam a mineralização óssea, aumentando a DMO, sendo que o seu efeito anabólico provoca o aumento na quantidade de osteoblastos e impede a sua apoptose. [11] [8] Para além disso, estes agentes melhoram a microarquitetura óssea, reduzindo a incidência de fraturas vertebrais e não vertebrais. [5]

A Teriparatida foi aprovada pela FDA (2002) e pela EMA (2003), sendo a única medicação anabólica atualmente aprovada que diminui a incidência de fraturas osteoporóticas em homens e mulheres pós-menopáusicas com elevado risco de fratura. [11] [5] [2] [43]

O agente estimula a via da adenilciclase dependente de AMPc através da sua ligação a recetores específicos, estimulando a expressão de genes que codificam para fatores anabólicos como IGF-I e IGFBP-5 responsáveis pela proliferação e diferenciação dos precursores osteoblásticos (*Figura 13*). [42]

Numa dosagem elevada, a PTH provoca a expressão de outros fatores responsáveis pelo recrutamento e ativação dos osteoclastos. [42]



A concentração sérica de teriparatida aumenta até 200-250 pg/ml 30 minutos após administração subcutânea tendo um  $t_{1/2}$  de 45 minutos e desaparecendo de circulação passadas 4-6 horas. [42]

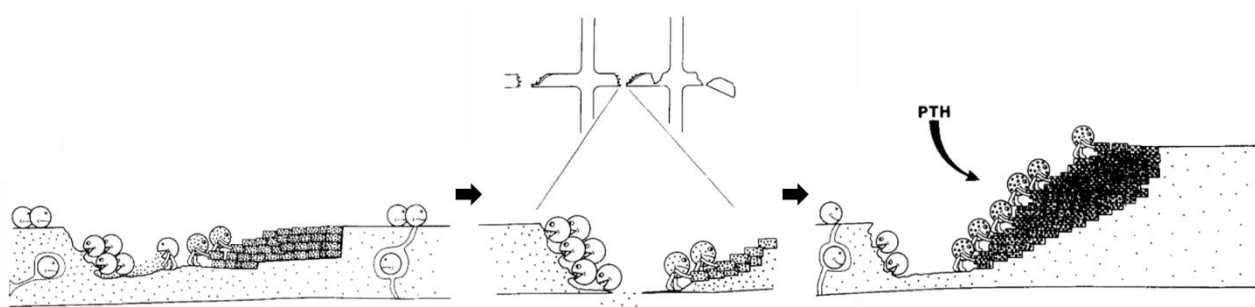


Figura 13 – Ação da PTH na remodelação óssea. Adaptado de [42].

Atualmente sabemos que uma única injeção diária de 50-100  $\mu\text{g/Kg}$  de peso corporal durante 6-24 meses aumenta o volume do osso trabecular vertebral e a DMO em 32-98%, sem afetar ou diminuindo ligeiramente (5-7%) a densidade cortical. [42] [5] [29] A teriparatida demonstrou diminuir o risco de fraturas vertebrais em 65% e não vertebrais em 53% em doentes osteoporóticos após 18 meses de terapêutica. [2] [26]

A dose aprovada de Teriparatida é de 20  $\mu\text{g/dia}$  e de Preotact de 100  $\mu\text{g/dia}$  com duração a não exceder os 18-24 meses. [26] [27] [2] [5]

Os efeitos adversos dos péptidos incluem câibras nos membros inferiores, náuseas, tonturas e cefaleias. [2] [26] A Teriparatida tem vindo a ser associada a casos de osteossarcoma *in vivo*, não tendo sido encontrada uma relação estatisticamente significativa, mas por precaução, indivíduos com elevado risco de desenvolver a patologia, metástases ósseas, hipercalcemia ou história de malignidade óssea não devem iniciar esta terapêutica. [11] [2] [5] [26] Hipercalcemia e hipercalcúria transientes podem ocorrer, particularmente com o preotact. [27]

#### 4.1.7. Ranelato de Estrôncio

O ranelato de estrôncio (ácido 5-[bis(carboximetil)amino]-2-carboxi-4-ciano-3-tiofenacético) (Figura 14) é composto por dois átomos de estrôncio estáveis e ácido ranélico como transportador e é incorporado nos cristais da superfície de hidroxiapatita através de substituição iónica com o cálcio, não interferindo com a mineralização óssea. [1] [27] [29] [11]

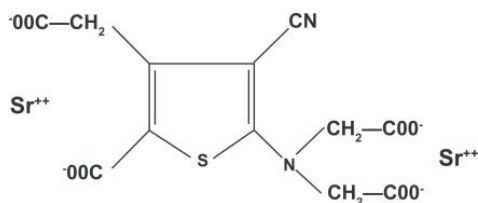


Figura 14 – Estrutura química do ranelato de estrôncio. Adaptado de [29].

Estudos em culturas celulares sugerem que o agente estimula a proliferação e diferenciação

osteoblásticas, prolonga o seu tempo de vida e reduz a reabsorção óssea através da diminuição da sobrevivência osteoclástica. [1] [11]

A molécula não é aprovada pela FDA, mas está licenciada na EU desde 2004 para prevenção de fraturas vertebrais e não vertebrais osteoporóticas quando outras terapêuticas estão contraindicadas. [11] [44]

Experiências laboratoriais indicam que o ranelato de estrôncio atua através de dois mecanismos principais: 1) estimulação da formação óssea através: a) da síntese de colagénio, fosfatase alcalina e osteocalcina (efeito anabólico) e b) dos recetores sensores de cálcio (CaSR) que estimulam a diferenciação e proliferação osteoblástica; 2) inibição da osteoclastogénese com diminuição da sua diferenciação, atividade e tempo de vida. [8] [29] [5] [24] [29] Dito isto, os mecanismos de ação da molécula não se encontram totalmente esclarecidos. [5] [24]

Ensaio clínico efetuados demonstraram que o fármaco diminui o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais em mulheres pós-menopáusicas e em homens. [1] [5] [27] Esta redução é observada 12 meses após início da terapêutica e mantém-se durante 4-5 anos. [1]

Os maiores estudos realizados para averiguar a redução do risco de fraturas ósseas foram o STRATOS, o SOTI e o TROPOS, tendo como resultados um aumento crescente da DMO com o aumento da dose de ranelato de estrôncio administrada e diminuição da incidência de fraturas (*Figura 15*). [1] [11] [8]

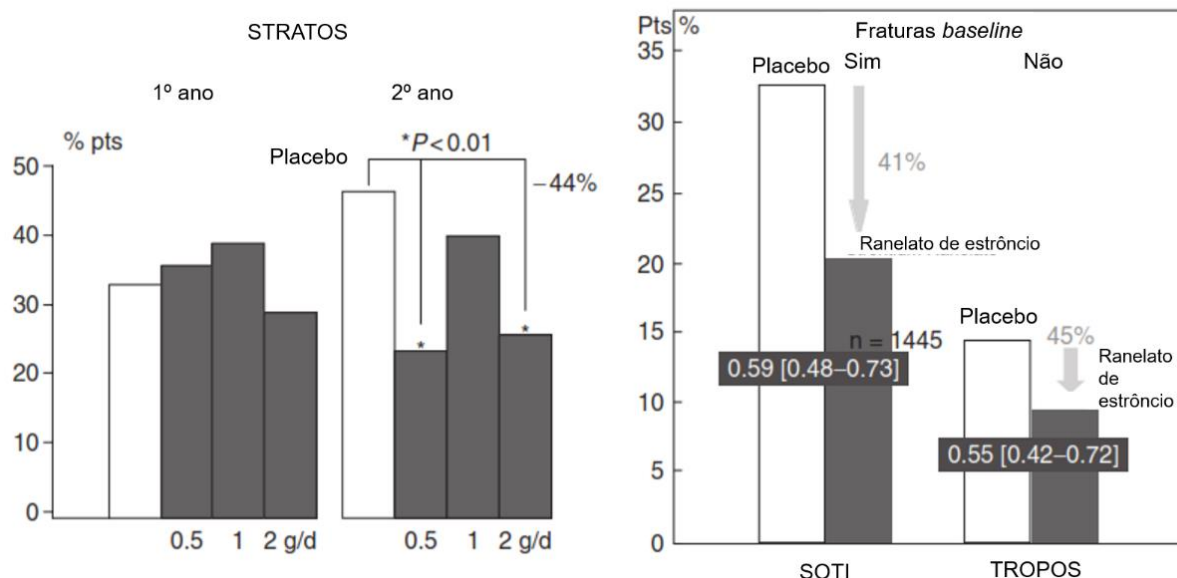


Figura 15 – Redução da incidência de fraturas vertebrais nos estudos STRATOS, SOTI e TROPOS. Adaptado de [1].

Nos estudos mencionados surgiram efeitos adversos gastrointestinais (gastrites, úlceras gástricas e esofagites), contudo com incidência semelhante aos grupos não tratados. [1] Foram observados casos de náuseas, diarreia, cefaleias, eczema, irritação cutânea, tromboembolismo venoso e complicações cardiovasculares. [1] [8] [27] [24] Muito raramente, podem ocorrer casos de hipersensibilização. [27]

Em 2014, a utilização do ranelato de estrôncio foi restrita a doentes com contraindicações a

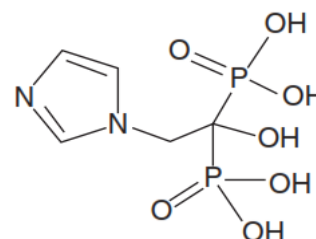
outras terapêuticas anti-osteoporóticas, pelo comitê de farmacovigilância europeu devido ao balanço risco/benefício desfavorável, sendo, contudo, ainda relevante na prática clínica. [5]

## 4.2. Resultados: Terapêutica da Osteoporose – Recentes Avanços e Novas Abordagens

### 4.2.1. Novos Bisfosfonatos: Ácido Zoledrónico

O ácido zoledrónico é um novo e potente bisfosfonato contendo amina na sua composição (*Figura 16*), aprovado pela FDA e EMA. [1] [45]

A molécula foi alvo de dois importantes ensaios clínicos: 1) *HORIZONT Pivotal Fracture Trial*, no qual se administrou 5 mg anualmente durante 3 anos para averiguar o seu efeito no risco de fratura vertebral e da anca em mulheres pós-menopáusicas, sendo que no grupo de mulheres sem tratamento prévio se verificou um decréscimo do risco de fraturas vertebrais de 80% e do risco de fraturas da anca de 42%; 2) *HORIZON-Recurrent*



*Figura 16 – Estrutura química do ácido zoledrónico. Adaptado de [1].*

*Fracture Trial*, no qual mulheres sofreram fratura da anca prévia e, sendo submetidas a terapêutica de 5 mg do agente anuais, 90 dias pós-cirurgia à anca, demonstraram reduções de 35% e 46% das fraturas clínicas gerais e vertebrais, respetivamente. [1] [45]

Estudos científicos tornaram claro que a administração de 5 mg do fármaco induz uma redução significativa e prolongada da reabsorção óssea, com diminuição dos biomarcadores da sua remodelação. [46]

O ácido zoledrónico apresentou, de forma geral, boa tolerabilidade nos ensaios descritos, contudo efeitos adversos como mialgia, pirexia, cefaleias, artralgia, alguns casos de fibrilação arterial e de hipocalcémia foram notificados. [1] [45]

### 4.2.2. Novos SERMs: Ospemifeno, Arzoxifeno, Bazedoxifeno e Lasofoxifeno

Novas moléculas SERMs têm sido desenvolvidas – levomeloxifeno, iodixifeno e droloxifeno - e submetidas a ensaios clínicos sem sucesso devido a efeitos adversos observados, tais como incontinência urinária, prolapso uterino e aumento da espessura do endométrio. [1] [39] Contudo, outros novos agentes apresentam interesse preventivo e terapêutico na osteoporose, encontrando-se em ensaios clínicos de fase III: ospemifeno, arzoxifeno, acetato de bazedoxifeno e lasofoxifeno (*Anexo 2: Tabela 10*). [1] [39] Estas moléculas são resultado do aperfeiçoamento químico umas das outras e o objetivo será sintetizar o agente ideal (*Anexo 2: Figura 17*). [39]

O ospemifeno é um derivado de trifeniletileno (*Figura 18*) com propriedades anti-estrogénicas (estabelecem ligação com ER- $\alpha$  e ER- $\beta$ ) que provoca a proliferação e diferenciação osteoblásticas. Ensaios evidenciam melhorias na resistência óssea e na DMO vertebral lombar e do colo do fémur, sendo bem tolerado por possuir um perfil toxicológico favorável, tendo como efeito adverso principal as cefaleias. [39]

O arzoxifeno é um análogo do benzotiofeno (*Figura 18*) submetido a estudos *in vivo*, cujos

resultados revelaram eficácia na prevenção do declínio da DMO com efeito protetor da massa, força e microarquitetura ósseas, uma vez que reduz o número de osteoclastos e mantém o índice de formação óssea. [1] [39] Estas conclusões são consequência da observação da diminuição dos biomarcadores da remodelação óssea e do aumento da DMO vertebral e da anca. [39] Como efeitos adversos foram referidos: tromboembolismo venoso; afrontamentos; câibras musculares; corrimento vaginal; vulvovaginites; cancro do endométrio e hiperplasia; tosse; pneumonia; infeções respiratórias e Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC). Devido aos efeitos supracitados, o desenvolvimento do agente foi descontinuado, sem perspetiva de aprovação. [39]

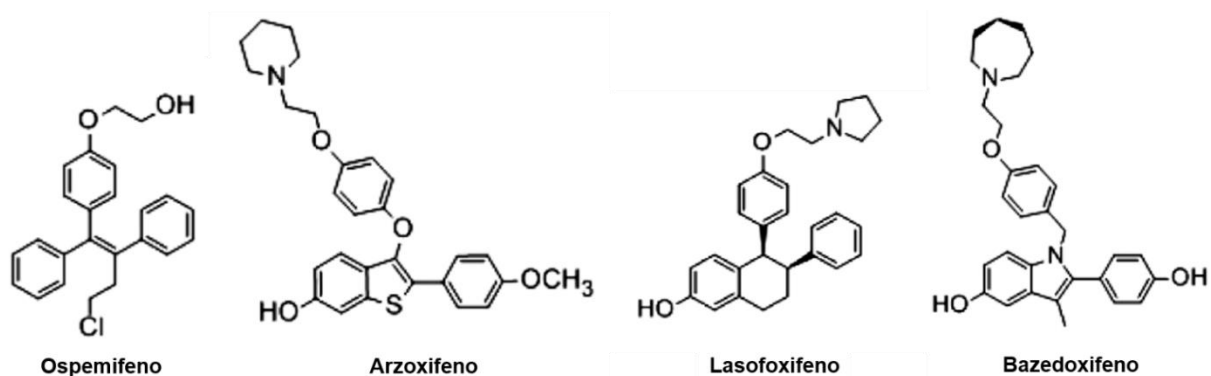


Figura 18 – Estruturas químicas dos novos SERMs: Ospemifeno, Arzoxifeno, Lasofoxifeno e Bazedoxifeno. Adaptado de [39].

O lasofoxifeno é um derivado de naftaleno, um SERM de 3ª geração com elevada afinidade para os ER- $\alpha$  e ER- $\beta$  humanos (Figura 18), que provoca a redução da remodelação óssea por inibição da osteoclastogénese. [1] [39] Ensaio clínico evidenciam uma diminuição significativa de biomarcadores da remodelação óssea. [39] Estudos *in vivo* em mulheres pós-menopáusicas concluíram que o agente aumenta a DMO da coluna vertebral lombar, sendo necessária mais investigação para analisar a sua eficácia na redução do risco de fratura. [1] Foram observados efeitos adversos nesses estudos, tais como afrontamentos, câibras nos membros inferiores e hipertrofia do endométrio. [1] [39]

O basedoxifeno é um ligando dos ER (Figura 18) que demonstrou aumentar a DMO das vertebrae lombares e da tíbia proximal e reduzir a taxa de remodelação óssea. [1] [39] Comparativamente com outros SERMs, o basedoxifeno possui reduzidos efeitos uterinos e vasomotores, contudo, episódios de afrontamentos e câibras nos membros inferiores são efeitos adversos observados aquando da sua administração. O agente encontra-se aprovado na UE (2009) e a ser revisto pela FDA. [39]

### 4.2.3. Anticorpos Monoclonais Anti-RANKL

No processo de remodelação óssea, o ativador do recetor da NF- $\kappa$ B (RANK), o seu ligando (RANKL) e a osteoprotegerina (OPG) desempenham uma função de extrema importância no desenvolvimento de novas terapêuticas para a osteoporose (Figura 19). [1] O sistema RANK-RANKL-OPG está envolvido na fase metabólica comum a todos os modeladores da reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. [1] [47]

As células precursoras dos osteoblastos apresentam RANKL – citocina da superfamília dos recetores do TNF – na sua superfície. Os osteoclastos e os seus percursos apresentam RANK – pertencente à subfamília dos recetores TNF – na membrana celular. A ligação RANKL-RANK promove a ativação e diferenciação osteoclástica, assim como a inibição da sua apoptose, potenciando, assim, a reabsorção óssea. [1] [11] [47] [3] [4]

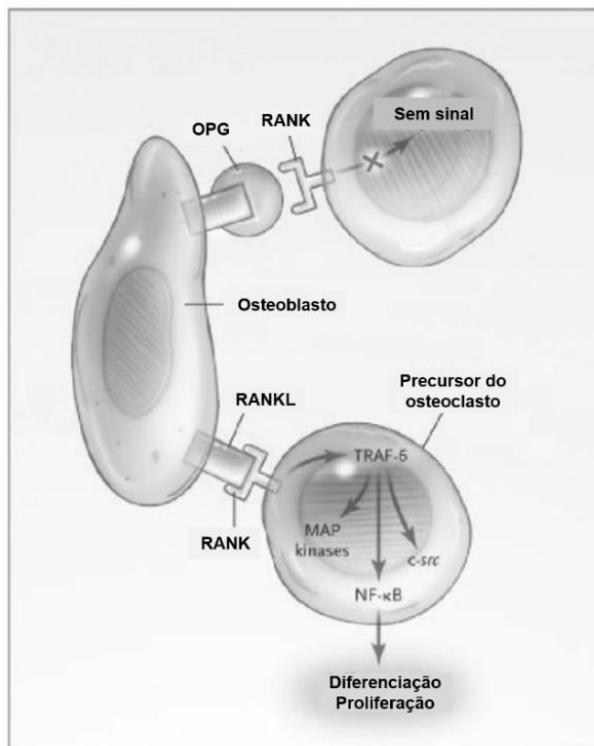


Figura 19 – Sistema RANK-RANKL-OPG na remodelação óssea. Adaptado de [1].

A OPG é um modelador natural produzido pelos osteoblastos e capaz de estabelecer uma ligação antagonista com o RANKL, portanto, a ligação OPG-RANKL suprime a diferenciação osteoclástica e provoca a sua apoptose. [1] [11] [48] [3]

A indústria tentou desenvolver OPG como agente terapêutico, contudo, a molécula candidata possuía elevado PM e era demasiado complexa. [1]

#### 4.2.3.1. Denosumab

O denosumab é um anticorpo humano IgG2 com mecanismo de ação semelhante à OPG: inibe a interação RANK-RANKL nos osteoclastos com elevada afinidade e especificidade, provocando a inibição da maturação e atividade osteoclásticas, o que compromete a sua sobrevivência (Figura 20). [1] [11] [3] [45] [48]

O ensaio clínico *The Fracture Reduction with Denosumab and Osteoporosis* (FREEDOM) evidenciou uma redução significativa das fraturas vertebrais (68%), das fraturas não vertebrais (28%) e das fraturas da anca (40%) na relação denosumab vs placebo. [45] [29] [5] [49] [4] A DMO aumentou progressivamente até 9.2% na coluna vertebral lombar e 6% na anca. [48] Com a administração subcutânea de 60 mg do agente no intervalo de 6 meses, é possível observar-se uma diminuição rápida da remodelação óssea e aumento da DMO. [45] [49] Uma

extensão do ensaio FREEDOM para 10 anos demonstrou, após 8 anos, um aumento cumulativo de 21.6% nas vértebras lombares e de 9.1% na anca total. [4]

Uma vez que os linfócitos T e B e as células dendríticas também expressam RANK, a segurança do denosumab pode ser comprometida em termos de imunidade contra infecções e tumores. [1] [5] [4] Adicionalmente, o agente tem sido associado a casos de erupções cutâneas/eczema, celulite, osteonecrose maxilar, hipocalcemia, fraturas femorais atípicas e dificuldade de cicatrização de fraturas. [49] [4] [48] [5]

O agente encontra-se aprovado pela FDA e pela EMA (2010) para tratamento da osteoporose pós-menopáusia em mulheres com elevado risco de fratura, em casos de ineficácia de outros regimes terapêuticos e em homens. [11] [48] [3] [49]

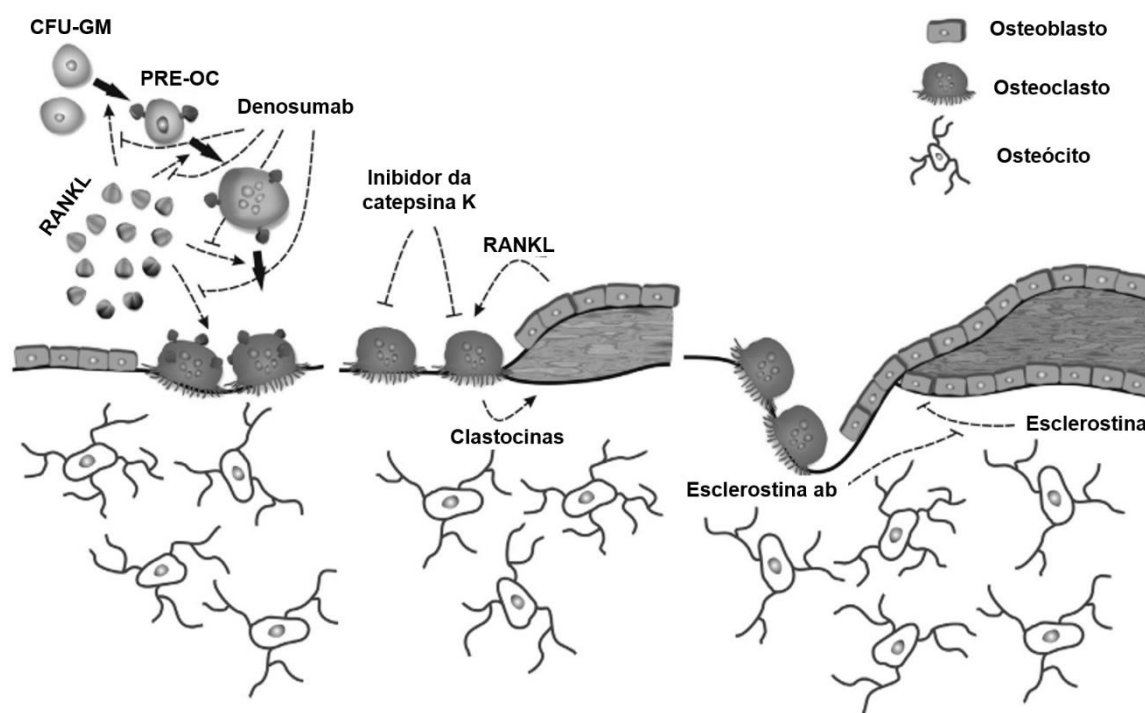


Figura 20 – Representação esquemática do mecanismo de ação do denosumab, inibidores da catepsina K e anticorpos anti-esclerostina. Adaptado de [48].

#### 4.2.4. Inibidores da Catepsina K

A degradação da matriz extracelular orgânica na remodelação óssea acontece por ação de proteases de cisteína lisossomais, em ambiente ácido para potenciar a digestão proteica. A catepsina K (CaK) é a protease de cisteína mais abundante no tecido ósseo, com propriedades collagenolíticas (tipo I), altamente expressa especificamente pelos osteoclastos (menor incidência de efeitos adversos). [1] [3] [4] [31] [5] Estes inibidores, contrariamente a outros grupos farmacoterapêuticos para a osteoporose, não afetam todas as funções dos osteoclastos, nomeadamente os mecanismos de sinalização osteoblásticos (mantendo a formação óssea) (Figura 20). [4] [11]

Este grupo inclui o odanacatib, um inibidor da catepsina K altamente específico que diminui a reabsorção óssea e aumenta a DMO nas mulheres pós-menopáusicas, embora mantenha o número e atividade dos osteoclastos. [3] [48] [5] O desenvolvimento de outras moléculas,

como o balicatib e o relacatib, foi interrompido, uma vez que demonstraram menor eficácia que o odanacatib. [3] [48]

O odanacatib foi alvo de extensos ensaios clínicos de fase II e III com resultados interessantes de aumento considerável da DMO em vários locais do esqueleto e diminuição significativa do risco de fraturas, contudo no ensaio *Long-term Odanacatib Fracture Trial* (LOFT) surgiram casos de AVC como efeito adverso (*Tabela 11*), tendo sido consequentemente investigada a sua segurança e apresentados os resultados na *American Society for Bone and Mineral Research* com descontinuação do seu desenvolvimento (2016). [4] [48] [11]

*Tabela 11 – Eventos cardiovasculares em mulheres tratadas com odanacatib vs placebo. Adaptado de [48].*

Evento	Odanacatib n (incidência)	Placebo n (incidência)	Taxa de risco (95% IC)
Fibrilação atrial	92 (1.1%)	80 (1.0%)	NA
Eventos adversos cardíacos <i>major</i>	215	194	1.12 (0.93-1.36)
AVC	109 (1.4%)	86 (1.1%)	1.28 (0.97-1.70)
Eventos cerebrovasculares	305 (3.8%)	290 (3.6%)	1.06 (0.91-1.25)
Morte	271	242	1.13 (0.95-1.35)

Outra molécula denominada ONO-5334 foi desenvolvida com evidências promissoras no aumento significativo e persistente da DMO vertebral, da anca total e do colo do fêmur e diminuição dos biomarcadores da reabsorção óssea (uNTX e sCTX-1), contudo, o agente foi descontinuado devido a considerações de *marketing*. [4] [5] [48]

Como efeitos adversos foram observadas erupções cutâneas, prurido, infecções urinárias, alguns casos no ensaio LOFT de alterações semelhantes a esclerodermia na pele e AVCs. [1] [4] [48] [29] [31]

#### 4.2.5. Antagonistas da Integrina $\alpha_v\beta_3$

As integrinas pertencem a uma família de recetores de membrana provenientes de glicoproteínas transmembranares responsáveis pela ligação células-células e células-matriz extracelular ósseas. São formadas por duas subunidades ( $\alpha$  e  $\beta$ ) associadas de forma não covalente. [1] [50] Alterações químicas nestas moléculas (como a substituição da sequência Arg-Gly-Asp pela Arg-GlyGlu) resultam na incapacidade total de exercerem a sua função e, sem interação entre osteoclastos e matriz-extracelular, não é possível a formação da lacuna de reabsorção óssea, ficando o processo comprometido. [1] [3] [29] [50] [51]

A adesão osteoclasto-matriz envolve diversas integrinas, nomeadamente a  $\alpha_v\beta_3$ , a  $\alpha_2\beta_1$  e a  $\alpha_v\beta_1$ , sendo a  $\alpha_v\beta_3$  (vitronectina) abundantemente expressa pelos osteoclastos. [1] [3] [50]

Estudos *in vivo* esclareceram que uma mutação na integrina  $\alpha_v\beta_3$  provoca o aumento do número de osteoclastos, contudo aumenta também a DMO devido à incapacidade destas células, anormais estrutural e quimicamente, em realizar reabsorção óssea, resultando tudo na inibição deste processo. [1] [51] [50]

Ensaio com um antagonista da integrina  $\alpha_v\beta_3$  não peptídico (L-000845704) em mulheres pós-menopáusicas com baixa DMO nas vértebras lombares e fêmur demonstraram um aumento dessa DMO até 3.5% e uma diminuição de  $\approx 42\%$  no uNTX e de  $\approx 48\%$  no sCTX. [1] [3] [51] [29]



Investigação atual de um antagonista seletivo, HSA-ARLDDL já evidenciou efeitos benéficos no aumento da DMO, sem intervenção na linhagem osteoblástica, tendo a sua elevada seletividade diminuído os efeitos secundários, contudo, devido à elevada expressão da proteína nas células sanguíneas, ocorre inibição da agregação plaquetária manifestada através de casos de hemorragia, cicatrização comprometida e isquemia miocárdica. [50] [1]

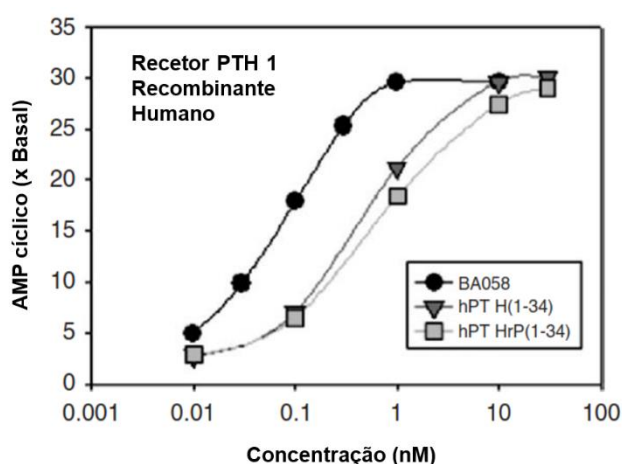
#### 4.2.6. Análogos da Paratormona (PTH) e Proteína Relacionada com a Paratormona (PTHrP)

##### 4.2.6.1. Análogo da PTH: Ostabolina-C

A ostabolina-C é um curto fragmento de PTH com atividade mais potente que a hormona na estimulação da atividade da adenilciclase. [1] Ensaios clínicos de fase III demonstraram que o análogo é eficaz em regimes subcutâneos, orais e nasais. Em ensaios de fase II com a administração de 45 µg/dia durante 12 meses verificou-se um aumento acentuado da DMO vertebral lombar ( $\geq 3\%$ ) e da DMO da anca total, com aumento concomitante dos biomarcadores de formação óssea. [48] Seguiu-se o supracitado ensaio de fase III, tendo sido descontinuado por motivos económicos. [48]

##### 4.2.6.2. Análogo da PTHrP: Abaloparatida

A abaloparatida (BA058) é um análogo da hPTHrP multi-substituído sob investigação atualmente que demonstrou, em ensaios *in vitro*, possuir maior potência que a PTH e a PTHrP na estimulação da adenilciclase (*Figura 21*). [1]



*Figura 21 – Efeito da abaloparatida na acumulação de AMPc in vitro, comparado com a PTH e a PTHrP. Adaptado de [1].*

A molécula interage com o recetor da PTH (PTHr1) e modula a via de sinalização Wnt. [3] Uma vez que o recetor possui duas conformações, uma de interação prolongada com o seu ligando e outra de interação transiente com o mesmo, os análogos são sintetizados com o



objetivo de favorecer o primeiro estado. [4]

Ensaio de fase II em mulheres pós-menopáusicas demonstraram que o agente provoca o aumento da DMO ( $\approx 4.7\%$ ). Ensaio de fase III seguiram-se com mulheres de elevado risco de fratura, nos quais se verificou que a abaloparatida diminuiu a incidência de fraturas vertebrais (86%), de fraturas não vertebrais e fraturas clínicas, quando comparado com o placebo. [48] [52]

Como efeitos adversos observaram-se casos de hipercalcemia, mas com menor incidência que na terapêutica com teriparatida. [4] [52]

#### 4.2.7. Antagonistas do Recetor Sensor de Cálcio

Em estados de hiperparatiroidismo, os calcimiméticos (cinacalcet), aprovados na prática clínica nos EUA e na Europa, provocam a ativação dos *calcium-sensing receptors* (CaSR) e diminuem a secreção de PTH, logo a concentração sérica de cálcio ou calcimiméticos é inversa à de PTH (Figura 22). [1] [31] [3] Este sistema regulador pode ser influenciado por moduladores alostéricos dos CaSR: os calcilíticos são modeladores negativos (antagonistas do CaSR) que diminuem a sensibilidade do recetor (Figura 23). [3] [53]

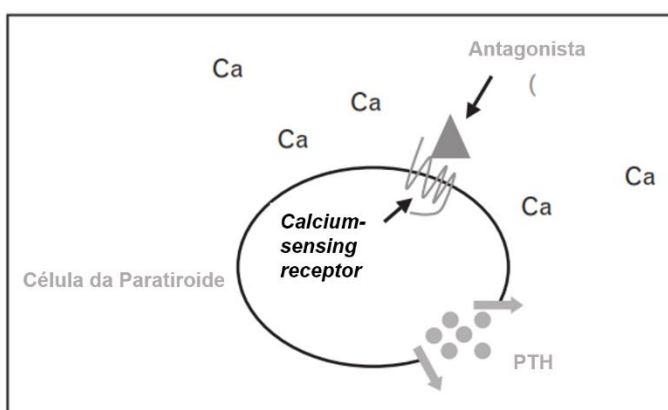


Figura 22 – Mecanismo de ação do antagonista do CaSR. Adaptado de [31].

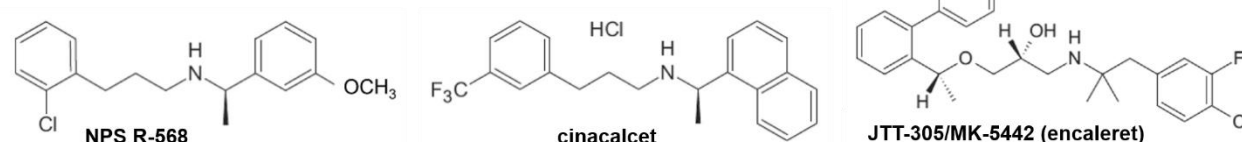


Figura 23 – Estruturas químicas dos compostos calcilíticos. Adaptado de [31].

O efeito anabólico dos calcilíticos requer um  $t_{1/2}$  curto e um estado de ativação do recetor transiente. [31] O CaSR pertence à família dos recetores de hepta-hélice acoplados à proteína G presentes na glândula paratiroide e rim que, após contacto com o seu ligando, desencadeia uma transdução de sinal. [1] [31]

NPS2143 (Figura 24) foi o primeiro calcilítico, de longa duração, com elevada potência e afinidade antagonista dos CaSR: impossibilita o aumento de cálcio intracelular provocado pelo cálcio extracelular nas células que expressam o recetor, estimulando a secreção de PTH *in vivo*. [1] [54] [55] [56] As suas principais limitações são a excessiva produção de PTH e o seu perfil farmacocinético desfavorável. [1]

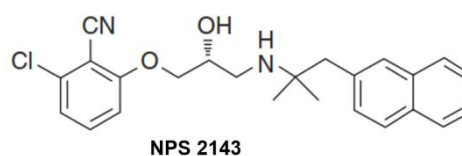


Figura 24 – Estrutura química do NPS2143. Adaptado de [1].

Novas moléculas calcilíticas têm vindo a ser desenvolvidas com melhores propriedades: 1) SB-423557 (pró-fármaco rapidamente absorvido e clivado a SB-423562) demonstra um aumento transiente de PTH acompanhado pelo aumento da DMO e ativação de biomarcadores da formação óssea, tendo boa tolerabilidade; 2) SB-751689 (ronacaleret) com maior especificidade e melhor perfil farmacoterapêutico, mas pouca eficácia, com aumento rápido e transiente da DMO e biomarcadores da formação óssea; 3) JTT-305/MK-5442 (encaleret), molécula mais recente semelhante ao ronacaleret. [1] [53] [54] [56] [55]

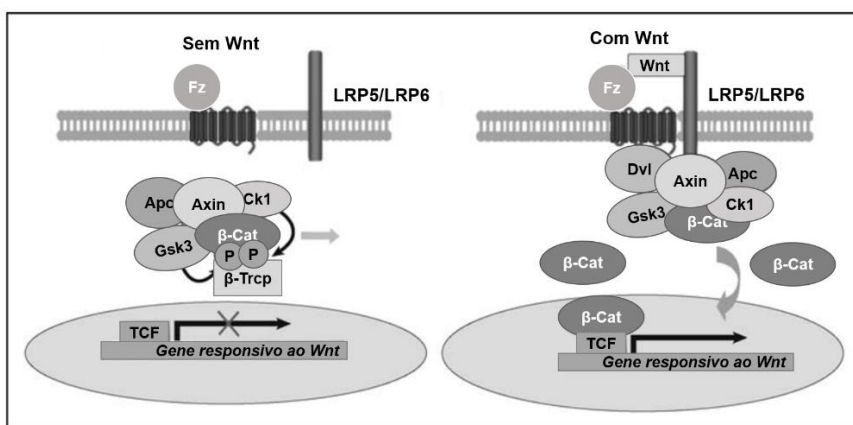
E ainda outros dois compostos pertencentes ao grupo das 1H-quinazolina-2-onas: ATF936 e AXT914. [54] [53]

Três das moléculas supracitadas avançaram para ensaios clínicos de fase II: ronacaleret, encaleret e AXT914. Contudo, todos foram terminados prematuramente devido à sua ineficiente eficácia quando comparados com a teriparatida (menor aumento da DMO), farmacocinética desfavorável e problemas de segurança (hipercalcémia). [54] [53] [48] [56] [31]

## 4.2.8. Neutralização dos Antagonistas da Via Wnt

### 4.2.8.1. Anticorpos Monoclonais Anti-Esclerostina

A via de sinalização Wnt é extremamente importante no processo de formação óssea, sendo que a sua ativação ocorre com a interação entre proteínas Wnt e o seu recetor (LRP5/6) e co-recetor (Frizzled). Esta ligação conduz à ativação da proteína intracelular Dishevelled (Dvl) que inibe a glicogénio sintetase quinase 3 $\beta$ , provocando a acumulação e translocação da  $\beta$ -catenina para o núcleo, com consequente transcrição genética (*Figura 25*). [4] [31] [3]



*Figura 25 – Via de sinalização Wnt. Adaptado de [31]. Apc, célula apresentadora de antígeno;  $\beta$ -Cat,  $\beta$ -Catenina; Ck1, Caseína quinase 1; Dvl, Dishevelled; Gsk3, Glicogénio sintetase quinase 3; LRP, proteína relacionada com o recetor de lipoproteína; TCF, Fator das células T; Fz, Frizzled.*

A ativação desta via conduz à diferenciação, maturação e proliferação de osteoblastos e osteócitos, inibindo concomitantemente a sua apoptose e a osteoclastogénese. [4]

A esclerostina é uma proteína expressa por osteócitos, codificada pelo gene *SOST*, que atua

como regulador negativo dos efeitos da via Wnt. [1] [3] [4] [52] [5] O seu mecanismo de ação é pouco claro, contudo aparenta atuar na interação Wnt-LRP5/6 como antagonista. [1] [3] [51] [52] [5] A proteína inibe a produção de OPG pelos osteoblastos e afeta a translocação nuclear de  $\beta$ -catenina e consequente regulação genética *in vivo* (Figura 25). [1] [48]

Os anticorpos monoclonais anti-esclerostina, como o romosozumab (administração subcutânea) e o AMG-78, demonstram potencializar a ativação da via Wnt e possuir atividade anabólica potente no tecido ósseo. [3] [4] [57] [51] Ensaios clínicos de fase I, II e III demonstraram prevenção de perda óssea, com aumento da DMO e dos biomarcadores de formação óssea e da diminuição dos biomarcadores da sua reabsorção. [3] [4] [57] [51] [52] [48]

Estudos com administração de romosozumab, de duração de 1 ano, demonstraram um aumento da DMO vertebral lombar (11.3%), anca total (4.1%) e colo do fêmur (3.7%), com melhorias na microarquitetura óssea superiores à terapêutica com teriparatida. Um ensaio clínico de fase III, o *Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis* (FRAME), avaliou os efeitos do agente no risco de fratura, tendo como resultados cumulativos, a redução de novas fraturas vertebrais (75%) e a redução de fraturas clínicas (36%). [4] [48] Os principais efeitos adversos observados foram cefaleias, obstipação, mialgia lombar, nasofaringite e reações no local de administração, tendo ocorrido casos raros de osteonecrose maxilar. [4] Outro anticorpo sintetizado, o blosozumab, foi sujeito a ensaios de fase I e II, nos quais provocou o aumento significativo e dose-dependente da densidade vertebral e da anca em mulheres pós-menopáusicas, contudo, a indústria farmacêutica encontra-se com dificuldades em formular o agente para injeção subcutânea, necessitando de investigação adicional. [3] [4]

#### **4.2.8.2. Anticorpos Monoclonais Anti-Dickkopf-1**

A via canônica Wnt funciona, como referido anteriormente, através de dois co-recetores: Frizzled e LRP5/6. Os recetores LRP5/6 são antagonizados por membros da família da esclerostina e da família proteica Dickkopf. [1] [3] [51] A proteína Dickkopf-1 provoca a dissociação da LRP5/6 da superfície celular, sendo antagonista endógeno da via Wnt. [3]

Contrariamente à esclerostina, a Dickkopf-1 é expressa em diversos tecidos, encontrando-se elevada na circulação de mulheres pós-menopáusicas, o que aumenta a preocupação prelativa a efeitos adversos como a compressão nervosa e efeitos cancerígenos. [48]

Os anticorpos anti-Dickkopf-1 impedem a ligação desta proteína ao LRP5/6, potenciando a formação óssea. [31] Alguns destes agentes têm vindo a ser desenvolvidos (RH2-18, PF-04840082, RN564 e BHQ880) e avaliados, segundo a sua eficácia *in vivo*: aumento da DMO com estimulação de síntese óssea, aumentando a superfície osteoblástica e formação óssea nas superfícies endocortical e trabecular. [3] [51] [57] [48] [58]

Os efeitos das moléculas supracitadas em humanos ainda não foram testados e avaliados, encontrando-se em estados de desenvolvimento mais precoce que os anticorpos anti-esclerostina. [51] [57]

#### 4.2.9. Antagonistas da Activina A

As activinas são proteínas expressas por células estromais da matriz extracelular óssea provenientes da medula e pertencem ao grupo de moléculas TGF- $\beta$ /BMP (proteína morfogenética óssea), sendo a activina A o seu membro principal. [3] A activina A influencia a via Smad, estabelecendo ligação com dois recetores de superfície de membrana celular: a interação com o recetor da activina tipo II é extremamente importante no desenvolvimento osteoclástico, nomeadamente como regulador negativo da massa óssea, atuando como um co-recetor essencial na osteoclastogénese. [3] [56] [48] [51]

Investigação científica demonstrou que a fusão do domínio extracelular do recetor II da activina com a porção Fc da IgG2, origina uma proteína solúvel que inibe a ligação da activina A ao seu recetor e, consequentemente, ocorre o aumento da força óssea e melhoria da sua microarquitetura. [3] [57] [56] [31] O recetor solúvel estabelece ligação com a activina A, antagonizando o efeito da proteína na osteoclastogénese. [57]

Um antagonista da activina A, o sotatercept (ACE-011) resultante da fusão do recetor da activina IIA e do domínio Fc da IgG1 humana, demonstrou aumentar a formação óssea e diminuir a sua reabsorção e, como consequência, potenciar melhorias no volume ósseo trabecular (mas não no osso cortical). Provou, ainda, melhorar significativamente a microarquitetura e força mecânica ósseas em modelos animais. [48] [51] [57] [56] [31]

Num ensaio clínico de fase I, o sotatercept provocou, em mulheres pós-menopáusicas, um aumento rápido e dose-dependente de biomarcadores de formação óssea e diminuição de biomarcadores da sua reabsorção. [48] [51] [57] [31]

Uma vez que a activina estimula a libertação de FSH pela glândula pituitária, após exposição ao antagonista, ocorre como efeito secundário a diminuição sérica da hormona. [57] [56]

Ensaio continuam a decorrer na atualidade para averiguar a eficácia deste grupo farmacoterapêutico, assim como esclarecer as suas características e mecanismo de ação.

### 4.3. Avaliação do Aporte Diário de Cálcio e do Risco de Fraturas Ósseas na População Portuguesa

A população-alvo supracitada do bairro do Rego tem um tamanho estimado de 2364 conforme os censos nacionais de 2011. [59] [60] Para avaliação do aporte diário de cálcio, o inquérito da IOF foi traduzido para português e adaptado à dieta portuguesa através da inclusão de alimentos, como por exemplo iogurte líquido, queijo da Serra e melancia, e da exclusão de alimentos pouco frequentes na dieta nacional, como por exemplo groselha, repolho-chinês e ruibarbo. O inquérito foi aplicado a indivíduos de idade igual ou superior a 50 anos (50 aos 89 anos) durante os meses de março a agosto de 2017. O tamanho da amostra obtida é de 52 indivíduos, 35 mulheres e 17 homens.

#### 4.3.1. Caracterização do Aporte Diário de Cálcio da População-Alvo

Os resultados obtidos para a variável estatística aporte de cálcio diário (mg) serão apresentados de seguida, apresentando: média amostral obtida (1) de 1010,5 mg e desvio padrão de 445,1 mg.

Para a análise gráfica que se segue, relativamente ao aporte diário de cálcio, dividiram-se os indivíduos da amostra em duas classes: acima e abaixo do valor de referência tendo por base a idade e género consoante a *Tabela 2*.

*Tabela 12 – Aporte diário de cálcio da totalidade da amostra.*

	Acima do valor de referência*	Abaixo do valor de referência*
Nº de indivíduos	16	36
% de indivíduos	30,8	69,2
Aporte de cálcio (mg/dia)	1517 ± 639,7	785,4 ± 336,6

\*Valor de referência (mulheres com idade = 50 anos) = 1000 mg de cálcio/dia; Valor de referência (mulheres com idade ≥ 51 anos) = 1200 mg de cálcio/dia; Valor de referência (homens com idade 50-70 anos) = 1000 mg de cálcio/dia; Valor de referência (homens com idade ≥ 70 anos) = 1200 mg de cálcio/dia.

Os resultados do inquérito para avaliação do aporte diário de cálcio revelam que no total da população inquirida, 69% apresenta um aporte diário de cálcio abaixo do valor de referência.

##### 4.3.1.1. Caracterização do Aporte Diário de Cálcio por Género

Para uma visão mais detalhada, subdividiram-se os indivíduos por géneros (*Tabelas 13 e 14*). As médias amostrais (1) do aporte diário de cálcio para cada género, mulheres e homens, são similares (1001,6 mg e 1028,9 mg, respetivamente). No entanto, quando se analisou cada um dos géneros relativamente ao valor de referência de aporte diário de cálcio, verificou-se que 77,1% das mulheres e 52,9% dos homens se encontram abaixo do mesmo.

Tabela 13 – Aporte diário de cálcio no gênero feminino da amostra (n=35).

	Acima do valor de referência*	Abaixo do valor de referência*
Nº de indivíduos	8	27
% de indivíduos	22,9	77,1
Aporte de cálcio (mg/dia)	1540,2 ± 634,1	842 ± 298,7

\*Valor de referência (mulheres com idade = 50 anos) = 1000 mg de cálcio/dia; Valor de referência (mulheres com idade ≥ 51 anos) = 1200 mg de cálcio/dia.

Tabela 14 – Aporte diário de cálcio no gênero masculino da amostra (n=17).

	Acima do valor de referência*	Abaixo do valor de referência*
Nº de indivíduos	8	9
% de indivíduos	47,1	52,9
Aporte de cálcio (mg/dia)	1493,8 ± 689,1	615,8 ± 453,4

\*Valor de referência (homens com idade 50-70 anos)= 1000 mg de cálcio/dia; Valor de referência (homens com idade ≥ 70 anos) = 1200 mg de cálcio/dia.

#### 4.3.1.2. Caracterização do Aporte Diário de Cálcio por Faixa Etária

Relativamente à idade, dividiram-se os indivíduos da amostra em quatro intervalos fechados: 50-59, 60-69, 70-79 e 80-89 anos (Tabela 15, Figura 26), que também foram analisados relativamente ao valor de referência após estratificação por gênero (Tabela 16, Figura 27, Tabela 17 e Figura 28).

Tabela 15 – Aporte diário de cálcio das diferentes faixas etárias na totalidade da amostra.

Faixas etárias	50-59	60-69	70-79	80-89
Nº de indivíduos acima do valor de referência* (percentagem)	6 (37,5)	2 (12,5)	4 (25,0)	4 (25,0)
Aporte diário de cálcio (mg/dia)	1568,3 ± 798,6	1415,2 ± 574,4	1572,6 ± 708,1	1435,3 ± 609,8
Nº de indivíduos abaixo do valor de referência* (percentagem)	9 (25,0)	8 (22,2)	12 (33,3)	7 (19,4)
Aporte diário de cálcio (mg/dia)	742,8 ± 347	745,4 ± 411,9	791,7 ± 340	875,1 ± 300,7
Total de indivíduos (% acima/% abaixo)	15 (40/60)	10 (20/80)	16 (25/75)	11 (36/64)

\*Valor de referência (mulheres com idade = 50 anos) = 1000 mg de cálcio/dia; Valor de referência (mulheres com idade ≥ 51 anos) = 1200 mg de cálcio/dia; Valor de referência (homens com idade 50-70 anos)= 1000 mg de cálcio/dia; Valor de referência (homens com idade ≥ 70 anos) = 1200 mg de cálcio/dia.

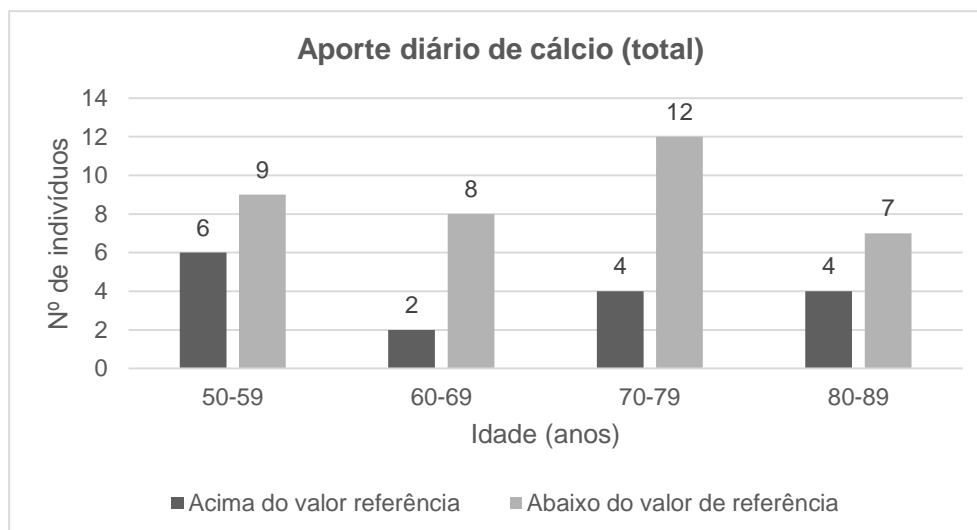


Figura 26 – Representação gráfica do aporte diário de cálcio das diferentes faixas etárias.

Nas duas faixas etárias dos 60 aos 79 anos (representando 50% da população inquirida), cerca de 75 a 80% dos inquiridos apresenta um consumo de cálcio abaixo do valor de referência. Este fraco consumo diário de cálcio também está patente na subpopulação feminina observando-se taxas idênticas em todas as faixas etárias. Este comportamento não é tão evidente na subpopulação masculina.

Tabela 16 – Aporte diário de cálcio das diferentes faixas etárias no género feminino.

Faixas etárias	50-59	60-69	70-79	80-89
Nº de indivíduos acima do valor de referência* (percentagem)	1 (12,5)	2 (25,0)	3 (37,5)	2 (25,0)
Aporte diário de cálcio (mg/dia)	1365,1 ± 0,0	1415,2 ± 574,4	1650,6 ± 835,6	1587,1 ± 981,2
Nº de indivíduos abaixo do valor de referência* (percentagem)	5 (18,5)	7 (25,9)	10 (37,0)	5 (18,5)
Aporte diário de cálcio (mg/dia)	814,8 ± 303,6	722,2 ± 442,9	850,4 ± 287,5	1019,8 ± 87,0
Total de indivíduos (% acima/% abaixo)	6 (16,7/83,3)	9 (22,2/77,8)	13 (23,1/76,9)	7 (28,6/71,4)

\*Valor de referência (mulheres com idade = 50 anos) = 1000 mg de cálcio/dia; Valor de referência (mulheres com idade ≥ 51 anos) = 1200 mg de cálcio/dia.

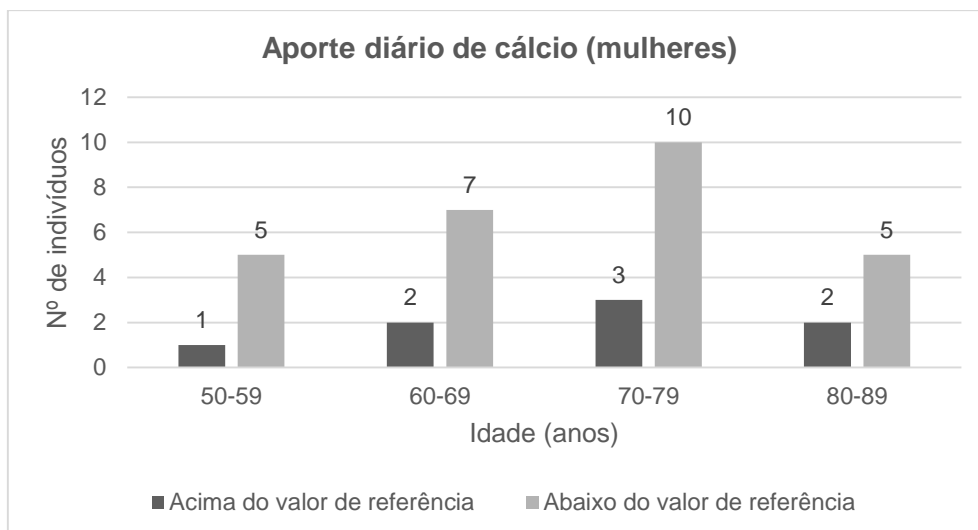


Figura 27 – Representação gráfica do aporte diário de cálcio das diferentes faixas etárias no gênero feminino.

Tabela 17 – Aporte diário de cálcio das diferentes faixas etárias no gênero masculino.

Faixas etárias	50-59	60-69	70-79	80-89
Nº de indivíduos acima do valor de referência* (percentagem)	5 (62,5)	0 (0,0)	1 (12,5)	2 (25,0)
Aporte diário de cálcio (mg/dia)	1608,9 ± 875,1	-	1338,6 ± 0,0	1283,5 ± 391,2
Nº de indivíduos abaixo do valor de referência* (percentagem)	4 (44,4)	1 (11,1)	2 (22,2)	2 (22,2)
Aporte diário de cálcio (mg/dia)	652,9 ± 445,1	907,8 ± 0,0	498,2 ± 726,2	513,1 ± 715,6
Total de indivíduos (% acima/% abaixo)	9 (55,6/44,4)	1 (0/100)	3 (33,3/66,7)	4 (50/50)

\*Valor de referência (homens com idade 50-70 anos)= 1000 mg de cálcio/dia; Valor de referência (homens com idade ≥ 70 anos) = 1200 mg de cálcio/dia.

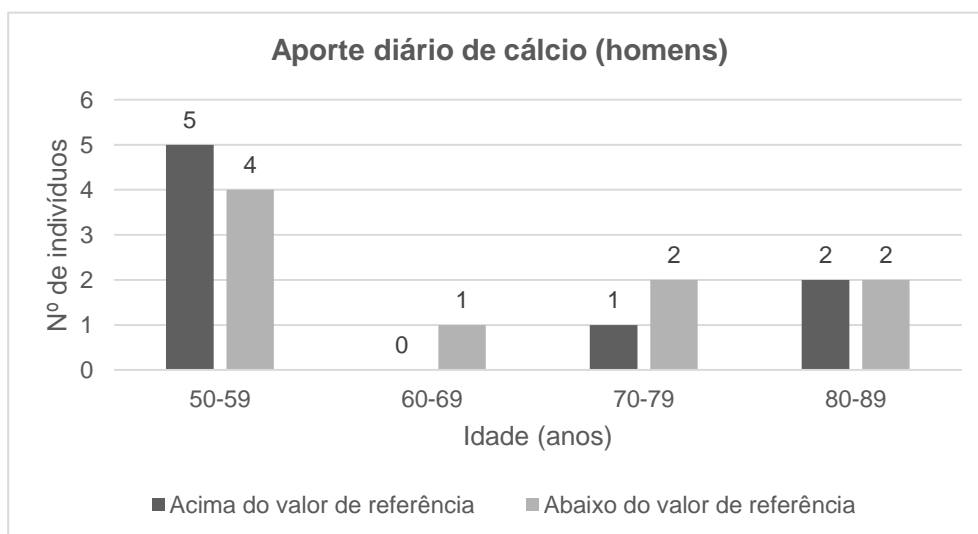


Figura 28 – Representação gráfica do aporte diário de cálcio das diferentes faixas etárias no gênero masculino.



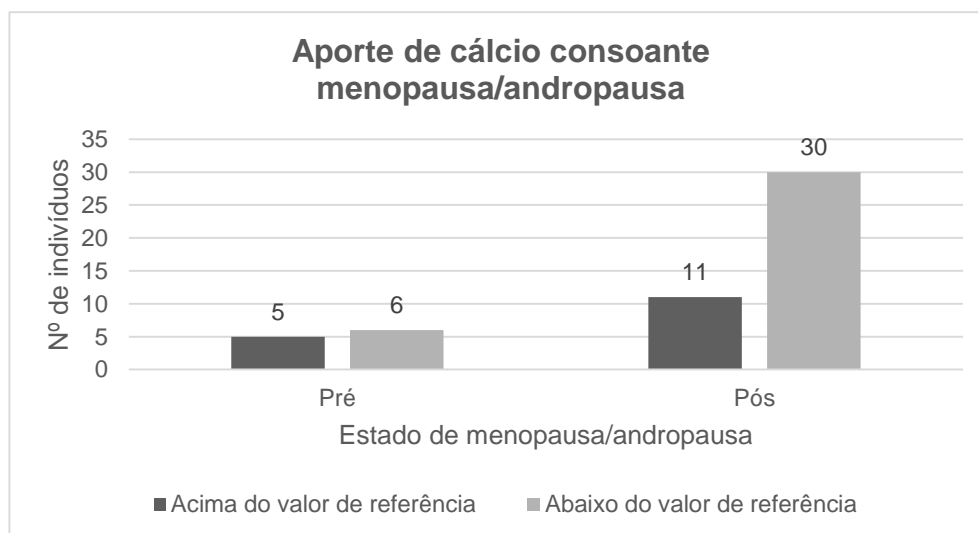
#### 4.3.1.3. Caracterização do Aporte Diário de Cálcio por Condição Fisiológica Pré/Pós-Menopausa/Andropausa

De seguida, apresentam-se os resultados da relação entre as classes acima e abaixo do valor de referência do aporte diário de cálcio e o estado pré ou pós-menopausa/andropausa (*Tabela 18, Figura 29, Tabela 19, Figura 30, Tabela 20 e Figura 31*).

*Tabela 18 – Relação entre o aporte diário de cálcio e o estado pré e pós-menopausa/andropausa na totalidade da amostra.*

	Pré	Pós
Nº de indivíduos acima do valor de referência* (percentagem)	5 (31,2)	11 (68,8)
Aporte diário de cálcio (mg/dia)	1547,5 ± 832,8	1503,1 ± 580,1
Nº de indivíduos abaixo do valor de referência* (percentagem)	6 (16,7)	30 (83,3)
Aporte diário de cálcio (mg/dia)	619 ± 478,2	818,7 ± 311,9
Total de indivíduos (% acima/% abaixo)	11 (45,5/54,5)	41 (26,8/73,2)

\*Valor de referência (mulheres com idade = 50 anos) = 1000 mg de cálcio/dia; Valor de referência (mulheres com idade ≥ 51 anos) = 1200 mg de cálcio/dia; Valor de referência (homens com idade 50-70 anos) = 1000 mg de cálcio/dia; Valor de referência (homens com idade ≥ 70 anos) = 1200 mg de cálcio/dia.



*Figura 29 – Representação gráfica da relação entre o aporte diário de cálcio e os estados pré e pós-menopausa/andropausa.*

Os resultados revelam que 21,2% e 78,8% da população inquirida se encontra em pré e pós-menopausa/andropausa, respetivamente, e a maioria da população em menopausa/andropausa (73,8%) apresenta um aporte diário de cálcio abaixo do valor de referência. A mesma incidência de baixo aporte diário de cálcio é observada na subpopulação feminina pós-menopausa (75%) e em cerca de 70% da subpopulação masculina pós-andropausa.

Tabela 19 – Relação entre o aporte diário de cálcio e o estado pré e pós-menopausa.

	Pré	Pós
Nº de indivíduos acima do valor de referência* (percentagem)	0 (0,0)	8 (100)
Aporte diário de cálcio (mg/dia)	-	1540,2 ± 634,1
Nº de indivíduos abaixo do valor de referência* (percentagem)	3 (11,1)	24 (88,9)
Aporte diário de cálcio (mg/dia)	744,1 ± 403,0	854,2 ± 294,5
Total de indivíduos (% acima/% abaixo)	3 (0/100)	32 (25/75)

\*Valor de referência (mulheres com idade = 50 anos) = 1000 mg de cálcio/dia; Valor de referência (mulheres com idade ≥ 51 anos) = 1200 mg de cálcio/dia.

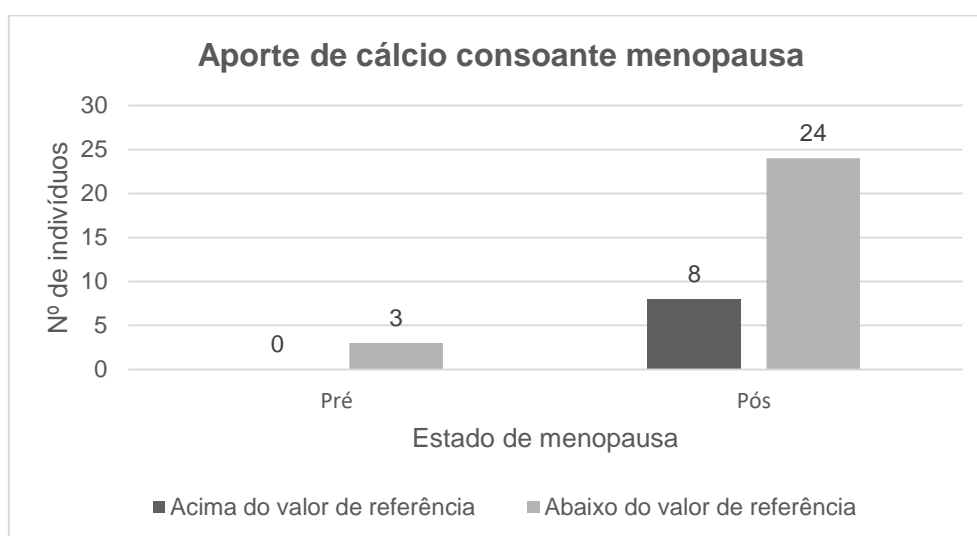


Figura 30 – Representação gráfica da relação entre o aporte diário de cálcio e os estados pré e pós-menopausa.

Tabela 20 – Relação entre o aporte diário de cálcio e o estado pré e pós-andropausa.

	Pré	Pós
Nº de indivíduos acima do valor de referência* (percentagem)	5 (62,5)	3 (37,5)
Aporte diário de cálcio (mg/dia)	1547,5 ± 832,8	1404,2 ± 524,3
Nº de indivíduos abaixo do valor de referência* (percentagem)	3 (33,3)	6 (66,7)
Aporte diário de cálcio (mg/dia)	493,8 ± 639,7	676,7 ± 406,4
Total de indivíduos (% acima/% abaixo)	8 (62,5/37,5)	9 (33,3/66,7)

\*Valor de referência (homens com idade 50-70 anos) = 1000 mg de cálcio/dia; Valor de referência (homens com idade ≥ 70 anos) = 1200 mg de cálcio/dia.

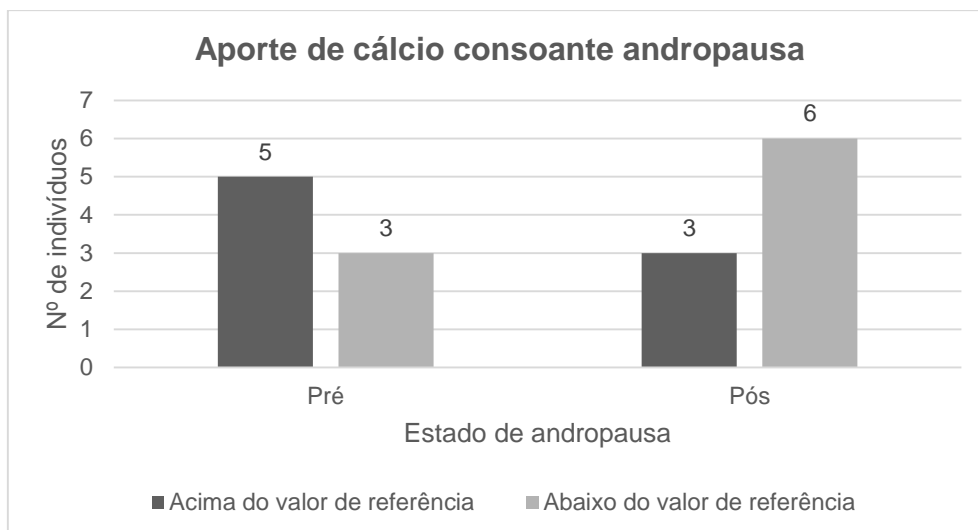


Figura 31 – Representação gráfica da relação entre o aporte diário de cálcio e os estados pré e pós-andropausa.

#### 4.3.2. Avaliação do Impacto da Suplementação de Cálcio no Aporte Diário de Cálcio

De seguida, apresentam-se os resultados da relação entre as classes acima e abaixo do valor de referência do aporte diário de cálcio e a toma de suplementação de cálcio (*Tabela 21 e Figura 32*).

Os dados revelam que apenas 26,9% da população com idade igual ou superior a 50 anos toma suplemento de cálcio. Na população suplementada, 57,1% dos indivíduos têm um aporte diário de cálcio abaixo do valor de referência, enquanto que este baixo aporte de cálcio se verifica em 73,7% da população não suplementada.

Tendo em conta a subpopulação suplementada com cálcio (26,9%), dados do inquérito indicam que 57,1% o faz por indicação médica e 42,9% o faz por automedicação. De referir que 64,3% da subpopulação suplementada toma cálcio+vitamina D.

Tabela 21 – Relação entre o aporte diário de cálcio e a suplementação de cálcio na totalidade da amostra.

	Com Suplementação	Sem Suplementação
Nº de indivíduos acima do valor de referência* (percentagem)	6 (37,5)	10 (62,5)
Aporte diário de cálcio (mg/dia)	1458,2 ± 558,0	1552,2 ± 713,6
Nº de indivíduos abaixo do valor de referência* (percentagem)	8 (22,2)	28 (77,8)
Aporte diário de cálcio (mg/dia)	763,6 ± 367,6	791,6 ± 334,3
Total de indivíduos (% acima/% abaixo)	14 (42,9/57,1)	38 (26,3/73,7)

\*Valor de referência (mulheres com idade = 50 anos) = 1000 mg de cálcio/dia; Valor de referência (mulheres com idade ≥ 51 anos) = 1200 mg de cálcio/dia; Valor de referência (homens com idade 50-70 anos) = 1000 mg de cálcio/dia; Valor de referência (homens com idade ≥ 70 anos) = 1200 mg de cálcio/dia.

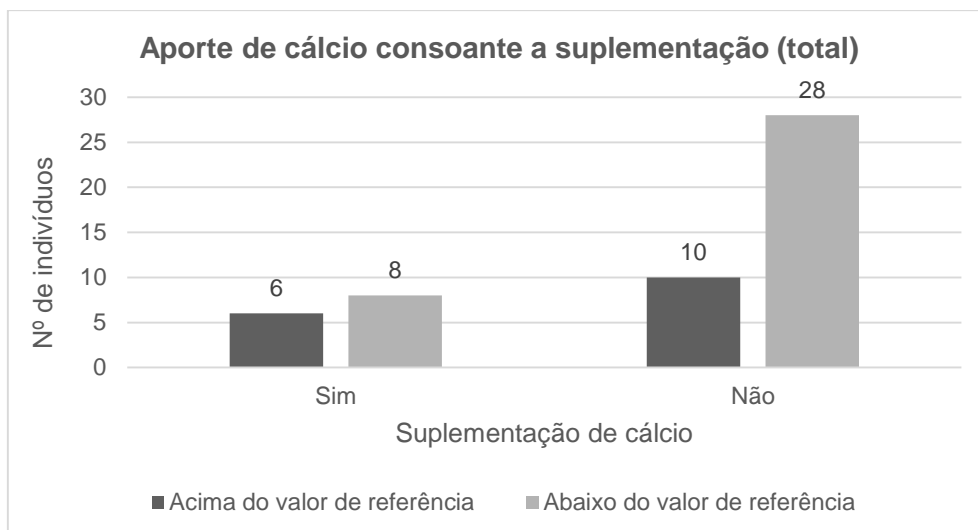


Figura 32 – Representação gráfica da relação entre o aporte diário de cálcio e a suplementação de cálcio na totalidade da amostra.

Para uma visão mais detalhada, subdividiram-se os indivíduos por géneros (*Tabelas 22, Figura 33, Tabela 23 e Figura 34*).

Relativamente à subpopulação feminina, podemos observar que apenas 31,4% das mulheres inquiridas toma suplemento de cálcio, sendo que 27,3% o faz por automedicação, enquanto que 72,7% o faz por indicação médica. De referir que 54,5% das mulheres suplementadas toma cálcio+vitamina D.

Tabela 22 – Relação entre o aporte diário de cálcio e a suplementação de cálcio no género feminino.

	Com Suplementação	Sem Suplementação
Nº de indivíduos acima do valor de referência* (percentagem)	5 (62,5)	3 (37,5)
Aporte diário de cálcio (mg/dia)	1482,1 ± 601,8	1637 ± 826,4
Nº de indivíduos abaixo do valor de referência* (percentagem)	6 (22,2)	21 (77,8)
Aporte diário de cálcio (mg/dia)	870,8 ± 244,2	833,7 ± 318,0
Total de indivíduos (% acima/% abaixo)	11 (45,5/54,5)	24 (12,5/87,5)

\*Valor de referência (mulheres com idade = 50 anos) = 1000 mg de cálcio/dia; Valor de referência (mulheres com idade ≥ 51 anos) = 1200 mg de cálcio/dia.

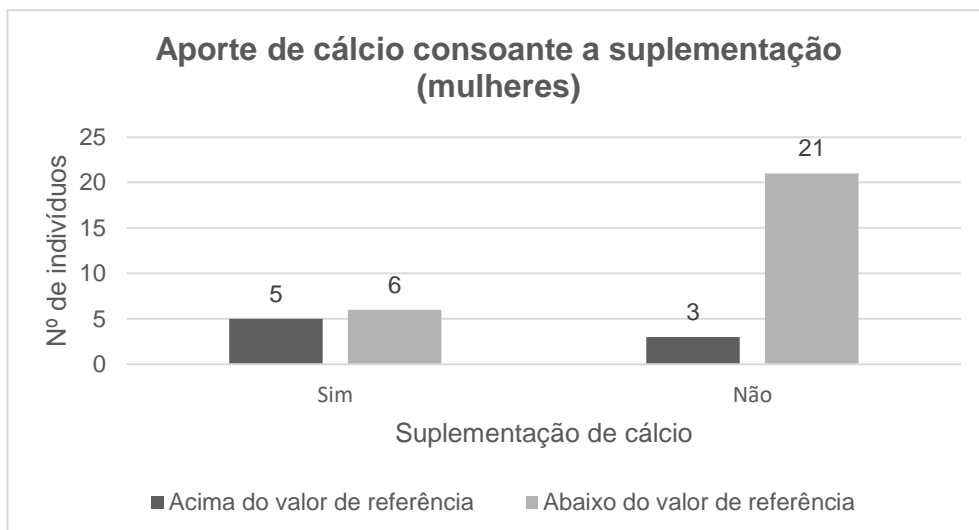


Figura 33 – Representação gráfica da relação entre o aporte diário de cálcio e a suplementação de cálcio no género feminino.

O padrão de aporte diário de cálcio relativamente ao valor de referência observado na população inquirida também é observado na subpopulação feminina com 54,5% e 87,5% das mulheres suplementadas ou não (respetivamente) a apresentarem um consumo diário de cálcio abaixo do valor de referência. Nos homens estes resultados não são tão evidentes.

Com a análise dos dados provenientes das respostas aos inquéritos, verificamos que 17,6% dos homens inquiridos faz suplementação de cálcio, sendo que 100% o faz por automedicação. Todos os homens suplementados (17,6% da subpopulação masculina) tomam suplementos de cálcio+vitamina D.

Tabela 23 – Relação entre o aporte diário de cálcio e a suplementação de cálcio no género masculino.

	Com Suplementação	Sem Suplementação
Nº de indivíduos acima do valor de referência* (percentagem)	1 (12,5)	7 (87,5)
Aporte diário de cálcio (mg/dia)	1338,6 ± 0,0	1515,9 ± 732,2
Nº de indivíduos abaixo do valor de referência* (percentagem)	2 (22,2)	7 (77,8)
Aporte diário de cálcio (mg/dia)	441,7 ± 805,0	665,5 ± 407,5
Total de indivíduos (% acima/% abaixo)	3 (33,3/66,7)	14 (50/50)

\*Valor de referência (homens com idade 50-70 anos)= 1000 mg de cálcio/dia; Valor de referência (homens com idade ≥ 70 anos) = 1200 mg de cálcio/dia.

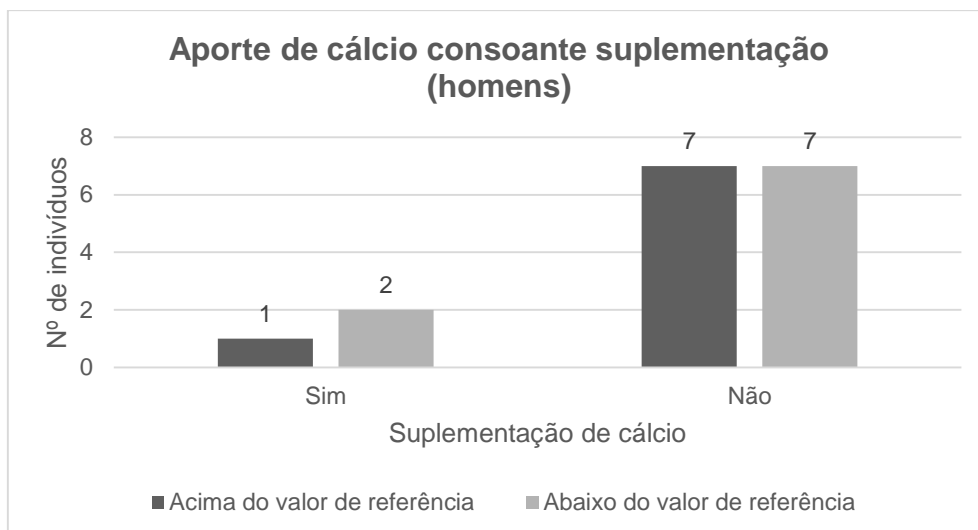


Figura 34 – Representação gráfica da relação entre o aporte diário de cálcio e a suplementação de cálcio no género masculino.

#### 4.3.3. Avaliação do Risco de Fratura - FRAX®

Continuando a análise univariada, as próximas variáveis estatísticas analisadas são: a probabilidade de fratura da anca em 10 anos, que tem a média amostral (1) de 5,1% e desvio padrão amostral (2) de 9,5% e a probabilidade de fratura major em 10 anos, com média amostral (1) de 9,6% e desvio padrão amostral (2) de 11,0%.

Adicionalmente, para o conjunto destas variáveis estatísticas subdividiu-se a amostra em duas classes: acima e abaixo do valor de referência na prática clínica para início da terapêutica anti-osteoporótica, nomeadamente a probabilidade de fratura da anca em 10 anos acima de 3% ou a probabilidade de fratura major acima de 20%, para o total da amostra (*Tabela 24 e Figura 35*) e consoante o género (*Tabela 25, Figura 36, Tabela 26 e Figura 37*).

É importante referir que, tendo em conta ambos os géneros, dentro dos 44,2% que constitui a subpopulação de indivíduos acima de qualquer um dos dois valores de referência de FRAX®, apenas 26,1% dos indivíduos já foram diagnosticados com osteoporose ou osteopênia.

Tabela 24 – Probabilidade de fratura da anca ou major em 10 anos (total) acima e abaixo do valor de referência.

Probabilidade de fratura da anca ou major em 10 anos (total)	
Nº de indivíduos acima do valor referência* (percentagem)	23 (44,2)
FRAX® anca (%)	10,6 ± 13,6
FRAX® major (%)	17,3 ± 15,1
Nº de indivíduos abaixo valor de referência*	29
(percentagem)	(55,8)
FRAX® anca	0,8 ± 4,5
FRAX® major	3,4 ± 6,6

\*Valor de referência para início da terapêutica anti-osteoporótica = FRAX® da anca > 3 %; Valor de referência para início da terapêutica anti-osteoporótica = FRAX® major > 20 %.

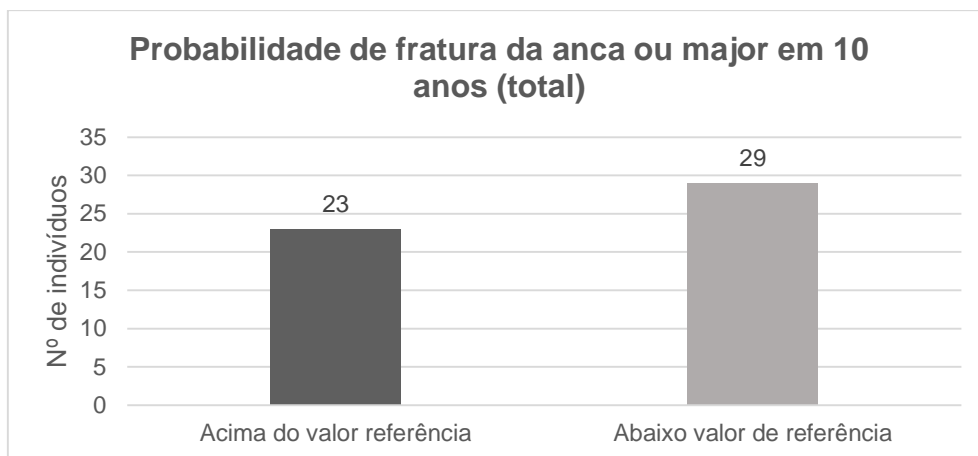


Figura 35 – Representação gráfica da probabilidade de fratura da anca ou major em 10 anos (total) acima e abaixo do valor de referência.

Na subpopulação feminina, podemos observar que 48,6% das mulheres inquiridas se encontram acima de qualquer um dos dois valores de referência de FRAX® e, após análise dos inquéritos podemos verificar que apenas 35,3% das mulheres acima desse valor de referência já foi diagnosticada com osteoporose ou osteopênia.

Tabela 25 – Probabilidade de fratura da anca ou major em 10 anos (mulheres) acima e abaixo do valor de referência.

Probabilidade de fratura da anca ou major em 10 anos (mulheres)	
Nº de indivíduos acima do valor referência* (percentagem)	17 (48,6)
FRAX® anca	12,5 ± 15,9
FRAX® major	20,4 ± 17,6
Nº de indivíduos abaixo valor de referência*	18
(percentagem)	(51,4)
FRAX® anca	1,0 ± 4,3
FRAX® major	4,4 ± 5,8

\*Valor de referência para início da terapêutica anti-osteoporótica = FRAX® da anca > 3 %; Valor de referência para início da terapêutica anti-osteoporótica = FRAX® major > 20 %.

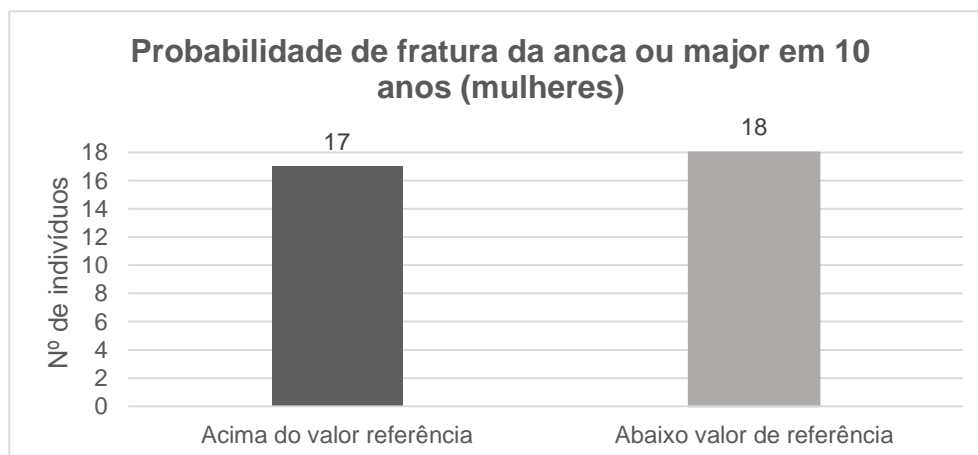


Figura 36 – Representação gráfica da probabilidade de fratura da anca ou major em 10 anos (mulheres) acima e abaixo do valor de referência.

Na subpopulação masculina, verificamos que apenas 35,3% dos homens inquiridos se encontra acima de qualquer um dos dois valores de referência de FRAX®, sendo que 0% foi diagnosticado com osteoporose ou osteopênia.

Tabela 26 – Probabilidade de fratura da anca ou major em 10 anos (homens) acima e abaixo do valor de referência.

Probabilidade de fratura da anca ou major em 10 anos (homens)	
Nº de indivíduos acima do valor referência* (percentagem)	6 (35,3)
FRAX® anca	5,2 ± 2,5
FRAX® major	5,6 ± 3,3
Nº de indivíduos abaixo valor de referência*	11 (64,7)
FRAX® anca	0,4 ± 4,9
FRAX® major	2,0 ± 8,1

\*Valor de referência para início da terapêutica anti-osteoporótica = FRAX® da anca > 3 %; Valor de referência para início da terapêutica anti-osteoporótica = FRAX® major > 20 %.

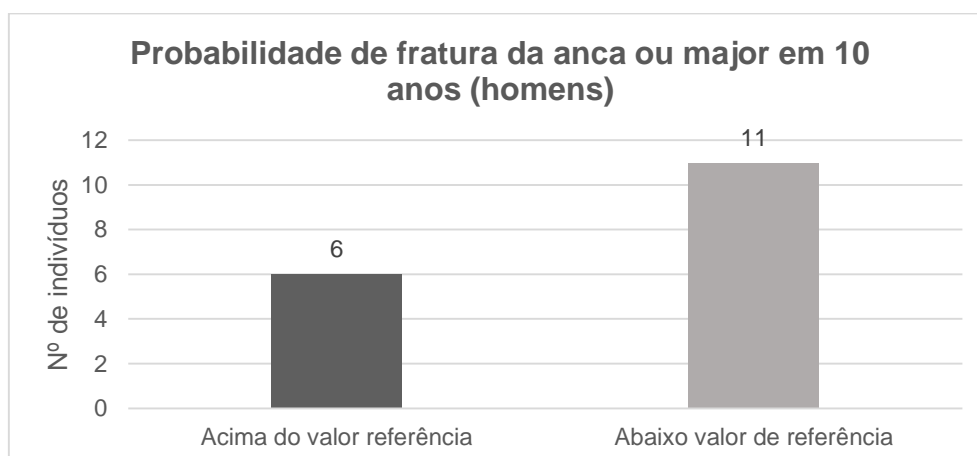


Figura 37 – Representação gráfica da probabilidade de fratura da anca ou major em 10 anos (homens) acima e abaixo do valor de referência.



#### 4.3.3.1. Avaliação do FRAX® em Mulheres Pós-Menopáusicas (n=32)

Já na subpopulação feminina pós-menopáusicas, podemos observar que 53,1% das mulheres inquiridas se encontram acima de qualquer um dos dois valores de referência de FRAX® e, após análise dos inquéritos podemos verificar que apenas 35,3% das mulheres acima desse valor de referência já foi diagnosticada com osteoporose ou osteopénia.

Tabela 27 – Probabilidade de fratura da anca ou major em 10 anos em mulheres pós-menopáusicas.

FRAX® em mulheres pós-menopáusicas	
Nº de indivíduos acima do valor referência* (percentagem)	17 (53,1)
FRAX® anca	12,5 ± 15,9
FRAX® major	20,4 ± 17,6
Nº de indivíduos abaixo valor de referência* (percentagem)	15 (46,9)
FRAX® anca	1,2 ± 4,1
FRAX® major	5,0 ± 5,2

\*Valor de referência para início da terapêutica anti-osteoporótica = FRAX® da anca > 3 %; Valor de referência para início da terapêutica anti-osteoporótica = FRAX® major > 20 %.

#### 4.3.3.2. Avaliação do Impacto da Suplementação de Cálcio no FRAX® de Mulheres Pós-Menopáusicas

Relativamente à subpopulação feminina pós-menopáusicas, de forma semelhante à subpopulação feminina total, podemos observar que apenas 34,4% das mulheres inquiridas toma suplemento de cálcio, sendo que 27,3% o faz por automedicação, enquanto que 72,7% o faz por indicação médica. De referir que 54,5% das mulheres suplementadas toma cálcio+vitamina D.

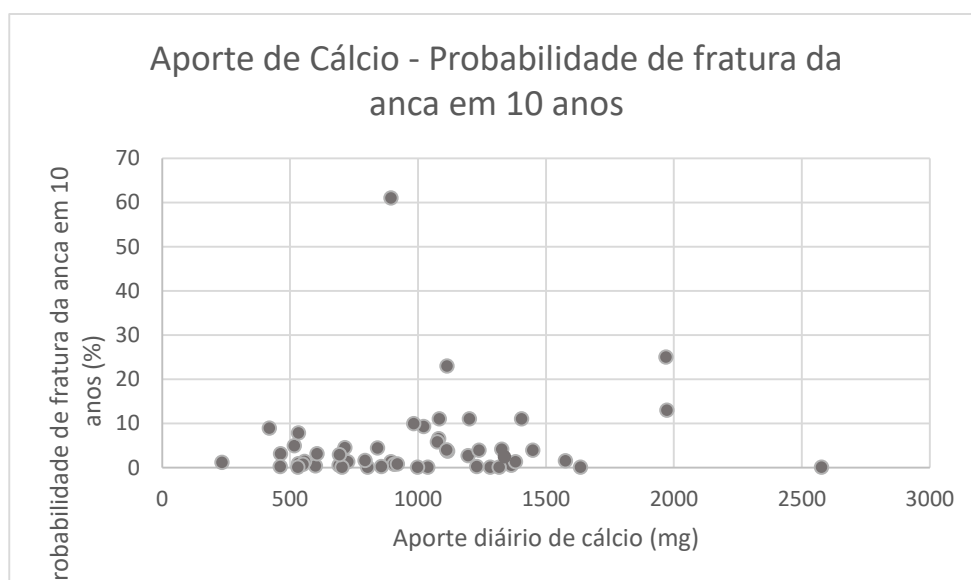
Tabela 28 – Probabilidade de fratura da anca ou major em 10 anos em mulheres pós-menopáusicas sujeitas a suplementação de cálcio.

Suplementação de cálcio e FRAX® em mulheres pós-menopáusicas	
Sem suplementação (percentagem)	21 (65,6)
FRAX® anca	5,0 ± 6,9
FRAX® major	10,7 ± 9,3
Com suplementação (percentagem)	11 (34,4)
FRAX® anca	11,4 ± 18,2
FRAX® major	17,8 ± 18,9

#### 4.3.4. Análise Bivariada das Variáveis Aporte de Cálcio e FRAX®

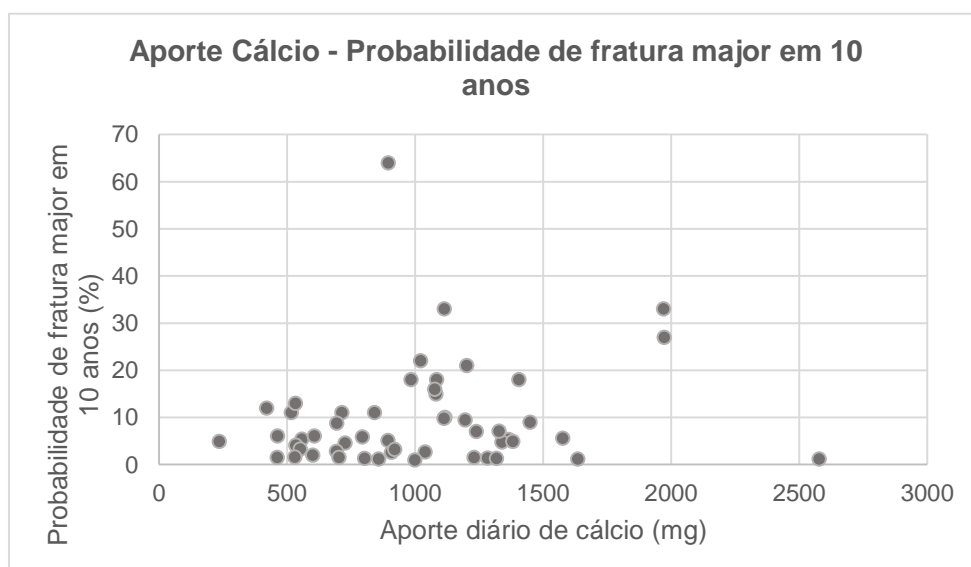
Relativamente à análise bivariada, apresento, de seguida, a dependência entre as variáveis estatísticas:

- Aporte diário de cálcio e probabilidade de fratura da anca em 10 anos, que obtiveram um valor no coeficiente de correlação de *Pearson* (3) de 0,1217 e cuja relação se pode observar na *Figura 38*.



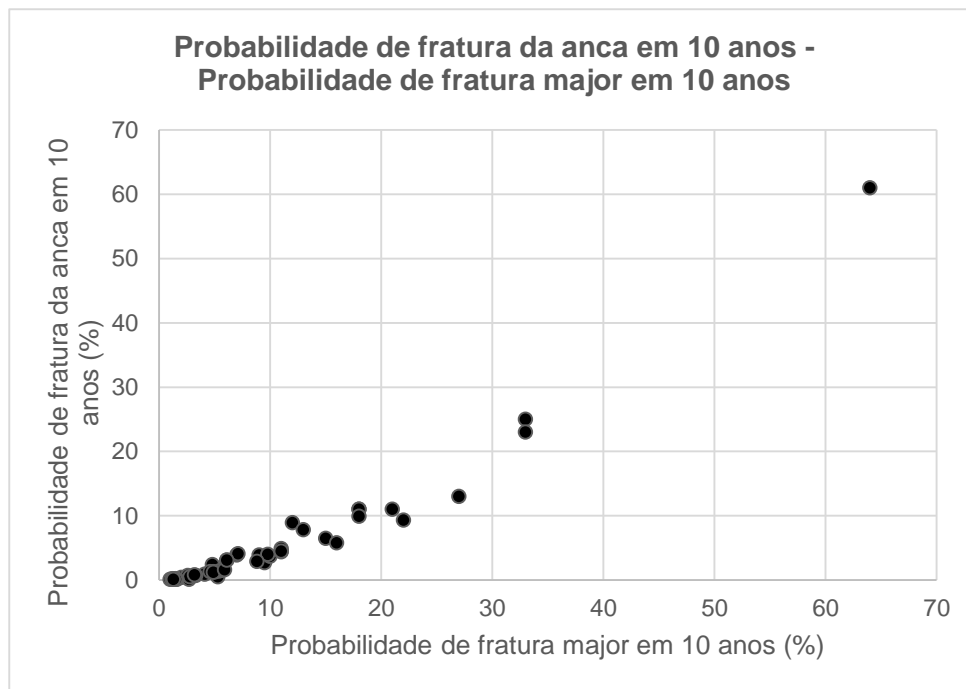
*Figura 38 – Representação gráfica da relação entre o aporte diário de cálcio e a probabilidade de fratura da anca em 10 anos (%).*

- Aporte diário de cálcio e probabilidade de fratura major em 10 anos, que obtiveram um valor no coeficiente de correlação de *Pearson* (3) de 0,1665 e cuja relação se pode observar na *Figura 39*.



*Figura 39 – Representação gráfica da relação entre o aporte diário de cálcio e a probabilidade de fratura major em 10 anos (%).*

- Probabilidade de fratura da anca em 10 anos e probabilidade de fratura major em 10 anos, que obtiveram um valor no coeficiente de correlação de *Pearson* (3) de 0,9641 e cuja relação se pode observar na *Figura 40*.



*Figura 40 – Representação gráfica da relação entre a probabilidade de fratura da anca em 10 anos (%) e a probabilidade de fratura major em 10 anos (%).*

## 5. Discussão

### 5.1. Perspetiva Histórica e Novas Abordagens Terapêuticas da Osteoporose

Diversos estudos suportam a eficácia dos grupos terapêuticos abordados anteriormente e notificam reações indesejadas dos mesmos. Cada doente osteoporótico deve ser devidamente seguido, monitorizado e avaliado de forma a implementar a melhor opção terapêutica na clínica (*Tabela 29*). A classe predominantemente prescrita para a osteoporose é a dos bisfosfonatos, contudo, o regime terapêutico instituído deve ser individualizado. De salientar que, embora diferentes artigos científicos apresentem os mesmos estudos para as mesmas classes de fármacos, o que comprova a fidedignidade dos mesmos, outras classes apresentam poucas evidências científicas da sua eficácia e segurança, sendo imperativa uma investigação mais profunda das suas características e efeitos para que o clínico possa instituir a melhor opção terapêutica, com o máximo de informação possível.

Portanto, a avaliação diagnóstica e as recomendações terapêuticas encontram-se definidas na prática clínica atualmente, contudo a investigação científica encontra-se orientada para o desenvolvimento de fármacos com eficácia, segurança e tolerabilidade melhoradas e pesquisa de novas moléculas-alvo como candidatos a fármacos que influenciam a reabsorção óssea, uma vez que 1) nenhuma classe terapêutica atual elimina completamente o risco de fraturas osteoporóticas, 2) todas provocam efeitos adversos, em alguns casos graves, e 3) nenhuma classe atual consegue regredir a deterioração da microarquitetura óssea provocada pela patologia. [2] [3] [4] [8] Dito isto, torna-se importante o progresso científico na área da osteoporose para desenvolvimento de um fármaco “ideal”, isto é, com máximo de efeito terapêutico e mínimo de reações indesejadas (*Tabela 30*).

Muitas as áreas em estudo mencionadas na presente monografia foram interrompidas precocemente devido a problemas da própria investigação clínica, de marketing ou até dificuldades económicas para o seu desenvolvimento, não chegando a ensaios clínicos de fase II e III por esses motivos. É necessária a continuidade dos progressos realizados até à atualidade para enriquecer as opções terapêuticas da osteoporose.

*Tabela 29 – Classes farmacoterapêuticas na perspetiva histórica da osteoporose e a sua aprovação para aplicação clínica. Adaptado de [61].*

Perspetiva histórica da terapêutica da osteoporose			
Classe farmacoterapêutica	Aprovação para tratamento e/ou prevenção da osteoporose	Classe farmacoterapêutica	Aprovação para tratamento e/ou prevenção da osteoporose
<b>Cálcio e vitamina D</b>	EMA e FDA	<b>Análogos do estrogénio</b> <b>SERMs</b> Raloxifeno Tamoxifeno <b>Fitoestrogénios</b>	EMA e FDA EMA e FDA EMA e FDA
<b>Bisfosfonatos</b> Alendronato Risedronato Ibandronato Clodronato Tiludronato Etidronato Pamidronato	EMA e FDA EMA e FDA EMA e FDA EMA e FDA EMA e FDA EMA EMA	<b>Péptidos da hormona tiroidia</b> Teriparatida	EMA e FDA
<b>Calcitonina</b>	FDA	<b>Ranelato de estrôncio</b>	EMA
<b>TSH</b> Tibolona	FDA e EMA EMA		

*Tabela 30 – Classes farmacoterapêuticas nas novas abordagens da osteoporose e a sua aprovação para aplicação clínica. Adaptado de [61].*

Novas abordagens da terapêutica da osteoporose			
Classe farmacoterapêutica	Aprovação para tratamento e/ou prevenção da osteoporose	Classe farmacoterapêutica	Aprovação para tratamento e/ou prevenção da osteoporose
<b>Novos bisfosfonatos</b> Ácido Zoledrónico	EMA e FDA	<b>Análogos da PTH e da PTHrP</b> Ostabolina-C Abaloparatida	- FDA
<b>Novos SERMs</b> Ospemifeno Arzoxifeno Bazedoxifeno Lasofoxifeno	- - EMA EMA	<b>Antagonistas do recetor sensor de cálcio</b>	-
<b>Anticorpos monoclonais anti-RANKL</b> Denosumab	FDA e EMA	<b>Anticorpos monoclonais anti-esclerostina</b> Romosozumab Blososumab	EMA e FDA -
<b>Inibidores da catepsina K</b> Odanacatib	-	<b>Anticorpos monoclonais anti-Dickkopf-1</b>	-
<b>Antagonistas da integrina <math>\alpha v \beta 3</math></b>	-	<b>Antagonistas da Activina A</b> Sotatercept	-

## 5.2. Análise do Aporte Diário de Cálcio e o Risco de Fraturas Ósseas

O estudo apresentado para avaliar o aporte diário de cálcio e o risco de fraturas ósseas envolveu a aplicação de inquéritos numa farmácia de bairro de Lisboa, a uma população de idade igual ou superior a 50 anos, assim como o tratamento estatístico dos dados colhidos. Relativamente ao aporte diário de cálcio, podemos verificar que, na totalidade da amostra, a percentagem de indivíduos abaixo do valor de referência é bastante superior à percentagem de indivíduos acima do mesmo, indicando que a maioria das mulheres e homens da nossa população-alvo devem alterar os seus hábitos alimentares para um maior aporte de cálcio através da dieta. Separando em géneros, observamos que tanto as mulheres como os homens inquiridos, se encontram abaixo dos valores de referência, sendo essa percentagem de indivíduos muito elevada nas mulheres e ligeira nos homens. Segmentando em intervalos de faixas etárias, verificamos que o aporte diário de cálcio é relativamente homogéneo nas várias idades e entre géneros, sendo que o maior número de indivíduos abaixo do aporte diário recomendado nas mulheres se encontra na faixa etária entre os 70 e os 79 anos e nos homens entre os 50 e os 59 anos. Este facto indica-nos que todas as faixas etárias necessitam de intervenção na dieta ou suplementação de cálcio para que o seu aporte seja suficiente, isto é, acima do recomendado.

Relacionando o aporte diário de cálcio e o estado de menopausa ou andropausa dos inquiridos, podemos observar uma percentagem de indivíduos abaixo do valor de referência muito superior no grupo pós-menopausa/andropausa. Separando em géneros, verificamos que essa tendência advém do grupo feminino, sendo a maioria das mulheres inquiridas pós-menopáusicas e com aporte insuficiente de cálcio. Estes resultados podem advir do aumento da necessidade de cálcio após a menopausa/andropausa e medidas de suplementação devem ser consideradas. Contudo, no grupo masculino, os resultados são um pouco diferentes: no grupo pré-andropausa, a percentagem de indivíduos acima do valor de referência para o aporte de cálcio é bastante superior à percentagem de indivíduos abaixo do mesmo.

De seguida, averiguou-se a relação entre o aporte diário de cálcio e a suplementação do mesmo que, na totalidade da nossa amostra, consistiu numa percentagem superior de indivíduos abaixo do valor de referência tanto na presença como na ausência de suplementação. De salientar que essa percentagem é muito superior na ausência de suplementação de cálcio. No grupo de mulheres inquiridas, observamos resultados idênticos, contudo, no grupo de homens, verificou-se uma percentagem igual de indivíduos sem suplementação acima e abaixo do valor de referência.

Na subpopulação suplementada, podemos observar que apenas cerca de metade dos indivíduos o faz com indicação e controlo médico, potenciando erros de administração e diagnóstico devido à automedicação. A elevada percentagem de indivíduos a tomar suplemento de cálcio sem suplemento de vitamina D pode ser problemática, uma vez que, para além da diminuição da eficácia da absorção intestinal de cálcio natural no grupo geriátrico, a vitamina D é um importante interveniente nessa absorção de cálcio, portanto, em muitos casos, a administração de cálcio sem vitamina D é pouco eficaz.

Na avaliação do risco de fraturas ósseas da anca ou major em 10 anos, verificamos que, embora em todas as classes a maioria dos indivíduos se encontra abaixo do valor de referência para início da terapêutica anti-osteoporótica, o total da amostra e o grupo feminino apresentam uma distribuição perto de 50% acima e abaixo do mesmo, já o grupo masculino, limitado pelo seu reduzido tamanho, apresenta uma proporção superior. Estes resultados indicam que cerca de metade da população-alvo do estudo se encontra em risco elevado de fratura óssea no espaço de 10 anos e deveria dar início a terapêutica preventiva de osteoporose. Os resultados obtidos advêm do envelhecimento e da polimedicação da população estudada, fatores de risco preponderantes no algoritmo FRAX®.

As respostas aos inquéritos permitiram verificar que poucos indivíduos (cerca de 26% no total, 35% nas mulheres e 0% nos homens) com valores de FRAX® acima dos valores de referência se encontram diagnosticados com osteoporose ou osteopénia, o que demonstra uma quantidade considerável de indivíduos com elevado risco de fraturas ósseas e que deviam iniciar terapêutica anti-osteoporótica, sem qualquer intervenção médica de diagnóstico e tratamento.

O estudo do FRAX® em mulheres pós-menopáusicas revelou uma quantidade semelhante de mulheres abaixo e acima do valor de referência, equiparável, como expectável, ao total da amostra, uma vez que a esmagadora maioria das pessoas inquiridas se encontra em estado fisiológico pós-menopáusico.

Relativamente à análise bivariada, podemos verificar que não existe uma correlação significativa entre o aporte diário de cálcio e a probabilidade de fratura da anca em 10 anos e entre o aporte diário de cálcio e a probabilidade de fratura major em 10 anos. O resultado obtido é expectável, uma vez que o algoritmo FRAX® não inclui nenhuma questão relacionada com o aporte de cálcio através da alimentação ou suplementação. Uma potencial melhoria no algoritmo seria precisamente englobar essa informação para o cálculo mais preciso do risco de fraturas ósseas, uma vez que o cálcio desempenha um papel importante na remodelação óssea, sendo recorrentemente incluído no regime terapêutico anti-osteoporótico.

A relação entre a probabilidade de fratura da anca em 10 anos e a probabilidade de fratura major em 10 anos serve como referência e, como expectável, trata-se de uma correlação forte

com monotonia crescente, permitindo avaliar os dados de FRAX® da anca e major calculados para a população inquirida.

Para concluir, é necessário discutir, ainda que de forma não exata, a representatividade da amostra obtida. Recorde-se que não é possível apresentar intervalo de confiança e erro amostral por se tratar de uma amostra não probabilística por conveniência. Como tal, optou-se por tentar determinar a representatividade da amostra relativamente à população-alvo através das suas distribuições, por intervalos de idade e género.

De forma a fazer uma estimativa da distribuição da população-alvo, recorreu-se aos dados disponibilizados pelo Instituto Nacional de Estatística relativos aos censos de 2011, mais concretamente às tabelas referentes à população residente, segundo género e faixa etária, na antiga freguesia de Nossa Senhora de Fátima em Lisboa (*Tabela 31*), que englobava o Bairro do Rego aquando da realização dos censos.

*Tabela 31 – População da Junta de Freguesia de Nossa Senhora de Fátima (2011). Adaptado de [60].*

	<b>Nossa Senhora de Fátima (2011)</b>					
	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75+
<b>Total</b> <b>(%)</b>	933 (13,7)	927 (13,6)	972 (14,3)	886 (13,0)	867 (12,7)	2225 (32,7)
<b>Mulheres</b> <b>(%)</b>	534 (12,8)	528 (12,6)	562 (13,4)	516 (12,3)	538 (12,9)	1501 (35,9)
<b>Homens</b> <b>(%)</b>	399 (15,2)	399 (15,2)	410 (15,6)	370 (14,1)	329 (12,5)	724 (27,5)

Comparando a distribuição da população-alvo com a distribuição da amostra obtida (*Tabela 32*), podemos verificar que existe uma similaridade significativa entre ambas, nomeadamente no que toca aos dois géneros conjuntos e ao género feminino, com a notável exceção do intervalo de idades 60-64 anos, no qual há uma patente escassez de dados. Assim, inferências realizadas através destes dados, quando generalizadas para a população-alvo, não deverão apresentar um enviesamento substancial.

*Tabela 32 – Amostra da população-alvo.*

	<b>Amostra da população-alvo (2017)</b>					
	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75+
<b>Total</b> <b>(%)</b>	6 (11,5)	9 (17,3)	3 (5,8)	7 (13,5)	8 (15,4)	19 (36,5)
<b>Mulheres</b> <b>(%)</b>	4 (11,4)	2 (5,7)	3 (8,6)	6 (17,1)	8 (22,9)	12 (34,3)
<b>Homens</b> <b>(%)</b>	2 (11,8)	7 (41,2)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	7 (41,2)

Relativamente à distribuição de género masculino, existe uma diferença bastante significativa, justificada pela falta de dados nos intervalos 60-64 e 70-74 anos, entre amostra e população-alvo, o que poderá levar a um enviesamento acentuado das relações que se possam tirar dos resultados relativamente a este género, se generalizados para a população-alvo.

Em suma, embora esta análise nos alerte para onde poderá existir um maior enviesamento dos resultados, poderão existir outros fatores que contribuam para tal, mais difíceis de quantificar ou até prever. Este é um risco inerente a qualquer tipo de amostragem, mas que é, no entanto, superior quando se recorre a uma amostragem não probabilística.



## 6. Conclusões

### 6.1. Perspetiva Histórica e Novas Abordagens Terapêuticas da Osteoporose

A osteoporose é uma patologia de incidência crescente na população mundial e um conjunto de medidas preventivas, como alterações do estilo de vida (aporte de cálcio e vitamina D suficiente, exercício físico, ausência de tabagismo e de consumo de álcool e administração de determinados fármacos), podem atrasar o desenvolvimento da doença. Na presença da patologia, é necessário que o clínico analise o arsenal terapêutico disponível na prática clínica, abordado na presente monografia, mantendo a monitorização da terapêutica, implemente a mais adequada. Todos os grupos mencionados provocam melhorias no metabolismo ósseo e exercem efeitos adversos indesejados nos doentes, não existindo um guia universal para tratamento da osteoporose, apenas *guidelines* orientadoras para o melhor regime terapêutico a implementar. Os clínicos devem considerar as contraindicações e avaliar a relação risco/benefício individual.

Relativamente às novas abordagens terapêuticas, muitas das moléculas mencionadas têm propriedades promissoras para o tratamento da osteoporose, sendo necessários mais estudos de farmacocinética, farmacodinâmica, segurança e eficácia para aprovação pelas entidades reguladoras. Estão a decorrer na atualidade progressos para o aumento e melhoria das opções farmacoterapêuticas na osteoporose.

### 6.2. Avaliação do Aporte Diário de Cálcio e do Risco de Fraturas Ósseas

Com o estudo efetuado, podemos concluir que a população estudada do bairro do Rego tem, na sua maioria, um aporte diário de cálcio insuficiente relativamente aos valores recomendados pela IOM of the US National Academy of Sciences (2010), mesmo aquando da toma de suplementos de cálcio, necessitando de uma alteração da dieta instituída ou a implementação de um regime de suplementação mais adequado.

A análise da probabilidade de fratura da anca ou major em 10 anos na população-alvo permitiu verificar que uma percentagem elevada de indivíduos (44,2%) deveria iniciar terapêutica anti-osteoporótica e destes, cerca de 74 % encontra-se sem intervenção médica de diagnóstico e tratamento.

A conjugação das conclusões supracitadas demonstra um panorama preocupante na área das doenças osteometabólicas e deveriam ser tomadas medidas preventivas tanto na alimentação e outros aspetos do estilo de vida como na implementação de regimes farmacoterapêuticos preventivos nos indivíduos de elevado risco, podendo estas medidas traduzir-se numa diminuição significativa dos custos em saúde para tratamento da osteoporose já instituída.

De referir que os riscos de fratura da anca e major em 10 anos calculados pela ferramenta FRAX® não têm em conta o aporte diário de cálcio como fator de risco, como se pôde verificar pelos resultados obtidos na relação entre ambos, o que se traduz numa menor exatidão de resultados. O desafio será o desenvolvimento de um novo e melhorado algoritmo que englobe o aporte de cálcio dos doentes.

## Referências Bibliográficas

- [1] Marcus R, Feldman D, Nelson DA, et al. *Osteoporosis, Two-Volume Set*. 2008. Epub ahead of print 2008. DOI: 10.1016/B978-0-12-370544-0.X5001-0.
- [2] Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25: 2359–2381.
- [3] Werner EGM, Wang X, Der HCS. *New Target Sites for Treatment of Osteoporosis*. 2017. Epub ahead of print 2017. DOI: 10.1007/978-3-319-51284-6.
- [4] Bandeira L, Bilezikian JP. Novel Therapies for Postmenopausal Osteoporosis. 2016; 1–13.
- [5] Moshiri A, Sharifi AM, Oryan A. Current Knowledge, Drug-Based Therapeutic Options and Future Directions in Managing Osteoporosis. *Clin Rev Bone Miner Metab*; 15. Epub ahead of print 2017. DOI: 10.1007/s12018-016-9207-3.
- [6] Kling JM, Clarke BL, Sandhu NP. Osteoporosis Prevention, Screening, and Treatment: A Review. *J Women's Heal* 2014; 23: 563–572.
- [7] Mineral D, Osteopor F. Osteoporose – Novas Abordagens. 2009; 20–22.
- [8] Ivanova S, Vasileva L, Ivanova S, et al. Osteoporosis: Therapeutic Options. *Folia Med (Plovdiv)* 2015; 57: 181–190.
- [9] J. L, K.K. I, P. G. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2017; 8: 1–14.
- [10] Yazbek MA, Marques Neto JF. Osteoporosis and other metabolic bone diseases in older people. *Screening* 2008; 6: 74–78.
- [11] Das S, Crockett JC. Osteoporosis - a current view of pharmacological prevention and treatment. *Drug Des Devel Ther* 2013; 7: 435–448.
- [12] FDA-Approved Medications for Osteoporosis Treatment <https://www.health.ny.gov/publications/1984/index.htm> (2015, accessed 15 July 2017).
- [13] FRAX® Instrumento de Avaliação do risco de fratura <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.jsp?country=53> (accessed 20 September 2017).
- [14] Calcium | International Osteoporosis Foundation: Recommended daily calcium intakes <https://www.iofbonehealth.org/osteoporosis-musculoskeletal-disorders/osteoporosis/prevention/calcium> (accessed 3 August 2017).
- [15] Mariano FE do C. O FRAX® como instrumento de avaliação de risco e decisão terapêutica na osteoporose. 2012; 20.
- [16] Czerwinski E, Kanis JA, Osieniec J, et al. Evaluation of FRAX to characterise fracture risk in Poland. *Osteoporos Int* 2010; 22: 2507–2512.
- [17] Cauley JA, El-Hajj Fuleihan G, Luckey MM. FRAX International Task Force of the 2010 Joint International Society for Clinical Densitometry & International Osteoporosis Foundation Position Development Conference. *J Clin Densitom* 2011; 14: 237–239.
- [18] Siris ES, Adler R, Bilezikian J, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: A position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int* 2014; 25: 1439–1443.
- [19] Weisstein EW. Mean <http://mathworld.wolfram.com/Mean.html> (accessed 8 August 2017).
- [20] Weisstein EW. Standard Deviation <http://mathworld.wolfram.com/StandardDeviation.html> (accessed 8 August 2017).

- [21] Weisstein EW. Frequency Distribution <http://mathworld.wolfram.com/FrequencyDistribution.html> (accessed 8 August 2017).
- [22] Weisstein EW. Percent <http://mathworld.wolfram.com/Percent.html> (accessed 8 August 2017).
- [23] Mukaka MM. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J* 2012; 24: 69–71.
- [24] Becorpi AM, Brincat M, Civitelli R, et al. Controversial issues in climacteric medicine IV - Postmenopausal osteoporosis: therapeutic options. *Climacteric* 2005; 8: 99–109.
- [25] Bronner F. Mechanisms of intestinal calcium absorption. *J Cell Biochem* 2003; 88: 387–393.
- [26] Epstein S. Update of current therapeutic options for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Clin Ther* 2006; 28: 151–173.
- [27] Compston J. Clinical and therapeutic aspects of osteoporosis. *Eur J Radiol* 2009; 71: 388–391.
- [28] Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women.
- [29] Gallagher JC, Sai AJ. Molecular biology of bone remodeling: Implications for new therapeutic targets for osteoporosis. *Maturitas* 2010; 65: 301–307.
- [30] Rasmusson L, Rasmusson L, Abtahi J. Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw: An Update on Pathophysiology, Risk Factors, and Treatment. Epub ahead of print 2014. DOI: 10.1155/2014/471035.
- [31] Deal C. Future therapeutic targets in osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 380–5.
- [32] Stepan JJ, Alenfeld F, Boivin G, et al. Mechanisms of action of antiresorptive therapies of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Regul* 2003; 37: 225–238.
- [33] Bandeira L, Lewiecki EM, Bilezikian JP. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral salmon calcitonin in the treatment of osteoporosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016; 12: 681–689.
- [34] European Medicines Agency - Forcaltonin [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000197/human\\_med\\_000797.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000197/human_med_000797.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (accessed 17 July 2017).
- [35] Colman E, Hedin R, Swann J, et al. A brief history of calcitonin. *Lancet* 2002; 359: 885–886.
- [36] Gambacciani M, Levancini M. Featured Editorial Hormone replacement therapy and the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Menopausal Rev* 2014; 4: 213–220.
- [37] Powers MS, Schenkel L, Darley PE, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of transdermal dosage forms of 17beta-estradiol: Comparison with conventional oral estrogens used for hormone replacement. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 1099–1106.
- [38] Ginecologia SP De, Menopausa SP De. Consenso e Estratégias Para a Saúde da Mulher na Pós-Menopausa 2004. *S P O G* 2004; 1–80.
- [39] Maximov PY, Lee TM, Jordan VC. The discovery and development of selective estrogen receptor modulators (SERMs) for clinical practice. *Curr Clin Pharmacol* 2013; 8: 135–155.
- [40] European Medicines Agency - Raloxifen [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByKey&alreadyLoad](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByKey&alreadyLoad)

ed=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended  
&status=Refused&keyword=RALOXIFEN& (accessed 19 July 2017).

- [41] Al-Anazi AF, Qureshi VF, Javaid K, et al. Preventive effects of phytoestrogens against postmenopausal osteoporosis as compared to the available therapeutic choices: An overview. *J Nat Sci Biol Med* 2011; 2: 154–63.
- [42] Whitfield JF, Morley P. Small bone-building fragments of parathyroid hormone: new therapeutic agents for osteoporosis. *Trends Pharmacol Sci* 1995; 16: 382–386.
- [43] European Medicines Agency - Teriparatide  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByKey&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=teriparati](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByKey&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=teriparati) (accessed 19 July 2017).
- [44] European Medicines Agency - Strontium Ranelate  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000561/human\\_med\\_000963.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000561/human_med_000963.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (accessed 19 July 2017).
- [45] Silverman SL. New Therapies for Osteoporosis: Zoledronic Acid, Bazedoxifene, and Denosumab.
- [46] Eriksen EF. Effects of yearly zoledronic acid 5 mg on bone turnover markers and relation of PINP with fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis. Epub ahead of print 2009. DOI: 10.1359/jbmr.090310.
- [47] Boersma YL, Cool RH, Quax WJ. Novel RANKL DE-loop mutants antagonize RANK-mediated osteoclastogenesis. Epub ahead of print 2017. DOI: 10.1111/ijlh.12426.
- [48] Makras P, Air H, Hospital GM, et al. Novel therapies for osteoporosis. Epub ahead of print 2015. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.07.011.
- [49] Qaseem A, Forciea MA, Mclean RM, et al. Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures in Men and Women : A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. Epub ahead of print 2017. DOI: 10.7326/M15-1361.
- [50] Lin T, Yang R, Tu H, et al. Inhibition of osteoporosis by the  $\alpha\text{v}\beta 3$  integrin antagonist of rhodostomin variants. *Eur J Pharmacol* 2017; 1–8.
- [51] Bhutani G, Gupta MC. Emerging therapies for the treatment of osteoporosis. 4. Epub ahead of print 2013. DOI: 10.4103/0976-7800.118991.
- [52] Uihlein A V. Anabolic Therapies for Osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin NA* 2012; 41: 507–525.
- [53] Nemeth EF, Goodman WG. Calcimimetic and Calcilytic Drugs: Feats, Flops, and Futures. *Calcif Tissue Int*. Epub ahead of print 2015. DOI: 10.1007/s00223-015-0052-z.
- [54] Ward DT, Riccardi D. New concepts in calcium-sensing receptor pharmacology and signalling. 2017; 165: 35–48.
- [55] Filopanti M, Corbetta S, Barbieri AM, et al. Pharmacology of the calcium sensing receptor. 2013; 162–165.
- [56] Trivedi R, Goswami R, Chattopadhyay N. Investigational anabolic therapies for osteoporosis. 2010; 84: 995–1005.
- [57] Canalis E. Update in New Anabolic Therapies for Osteoporosis. 2010; 95: 1496–1504.
- [58] Progress M, Canalis E, Giustina A, et al. Mechanisms of Anabolic Therapies for Osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 905–916.

- [59] Garcia R. BAIRROS SUSTENTÁVEIS Contributos para uma estratégia de reabilitação sustentável – Bairro do Rego Arquitectura.
- [60] Instituto Nacional de Estatística, Censos 2011  
[http://censos.ine.pt/xportal/xmain?xpid=CENSOS&xpgid=censos\\_quadros\\_populacao](http://censos.ine.pt/xportal/xmain?xpid=CENSOS&xpgid=censos_quadros_populacao)  
(accessed 11 August 2017).
- [61] Tabatabaei-Malazy O, Salari P, Khashayar P, et al. New horizons in treatment of osteoporosis. *Daru* 2017; 25: 2.

## Anexo 1

### Aporte de cálcio e risco de fraturas ósseas

O presente inquérito inclui questões relacionadas com o aporte de cálcio através da nutrição e questões relacionadas com fatores de risco para a ocorrência de fraturas ósseas. As suas respostas serão extremamente úteis!

\*Obrigatório



1. Nome \*

---

2. Género \*

Marcar apenas uma oval.

☐

Feminino.

☐

Masculino.

3. Data de nascimento \*

Exemplo: 15 de dezembro 2012

---

4. Idade \*

---

5. Peso \*

---

6. Altura \*

---

**7. Pais \***

---

**8. Escolaridade \***

*Marcar apenas uma oval.*

- ☐ 4ª classe.
- ☐ 5º ano de liceu.
- ☐ 7º ano de liceu.
- ☐ Licenciatura/Ensino superior.
- ☐ Outro.

**9. Já entrou na menopausa/andropausa? Que idade tinha? \***

*Marcar apenas uma oval.*

- ☐ Sim.
- ☐ Não.

**10. Se entrou na menopausa, que idade tinha?**

---

**11. Foi diagnosticado(a) com osteoporose ou osteopênia? \***

*Marcar apenas uma oval.*

- ☐ Sim.
- ☐ Não.

**12. Já fez testes de densitometria? \***

*Marcar apenas uma oval.*

- ☐ Sim.
- ☐ Não.

**13. Se sim, qual o seu resultado do T-score?**

---

**14. É fumador? \***

*Marcar apenas uma oval.*

- ☐ Sim.
- ☐ Não.

**15. Já fraturou a coluna lombar, ancas ou punhos? \***

*Marcar apenas uma oval.*

- ☐ Sim.
- ☐ Não.

**16. Algum dos seus pais teve fratura da anca? \***

*Marcar apenas uma oval.*

☐ Sim.

☐ Não.

**17. Tem artrite reumatóide? \***

*Marcar apenas uma oval.*

☐ Sim.

☐ Não.

**18. Tem diabetes? Tipo 1 ou tipo 2? \***

*Marcar apenas uma oval.*

☐ Sim, Tipo 1.

☐ Sim, Tipo 2.

☐ Não.

**19. Toma corticosteroides? \***

*Marcar apenas uma oval.*

☐ Sim.

☐ Não.

**20. Toma medicamentos para a tireóide? \***

*Marcar apenas uma oval.*

☐ Sim.

☐ Não.

**21. Toma cálcio? \***

*Marcar apenas uma oval.*

☐ Sim, o médico prescreveu.

☐ Sim, por automedicação.

☐ Não.

**22. Toma vitamina D? \***

*Marcar apenas uma oval.*

☐ Sim, o médico prescreveu.

☐ Sim, por automedicação.

☐ Não.

**23. Faz terapêutica hormonal de substituição? \***

*Marcar apenas uma oval.*

☐ Sim.

☐ Não.



#### 24. Outras medicações

---

---

---

---

---

### Qual o seu aporte de cálcio numa semana típica?

Muito obrigada por preencher o inquérito! Por favor, responda quantas vezes por semana consome os alimentos.

### Suplementos

---

#### 25. Cálcio (Porção: 500 mg /Cálcio: 500 mg) \*

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Sim.
- ☐ Não.

### Leite

---

#### 26. Batido com leite (Porção: 300 ml/Cálcio: 360 mg) \*

---

#### 27. Leite (Porção: 200 ml/Cálcio: 240 mg) \*

---

#### 28. Leite de amêndoa (Porção: 200 ml/Cálcio: 90 mg) \*

---

#### 29. Leite de arroz (Porção: 200 ml/Cálcio: 22 mg) \*

---

#### 30. Leite de aveia (Porção: 200 ml/Cálcio: 16 mg) \*

---

#### 31. Leite de coco (Porção: 200 ml/Cálcio: 54 mg) \*

---

#### 32. Leite de ovelha (Porção: 200 ml/Cálcio: 380 mg) \*

---

33. Leite de soja (Porção: 200 ml/Cálcio: 26 mg) \*

---

34. Leite de soja enriquecido (Porção: 200 ml/Cálcio: 240 mg) \*

---

## **logurtes**

---

35. Iogurte líquido (Porção: 160 ml /Cálcio: 162 mg) \*

---

36. Iogurte com pedaços de fruta (Porção: 150 g/Cálcio: 169 mg) \*

---

37. Iogurte natural (Porção: 150 g/Cálcio: 207 mg) \*

---

38. Iogurte com sabor (Porção: 150 g/Cálcio: 197 mg) \*

---

## **Queijo**

---

39. Queijo para barrar (Porção: 30 g/Cálcio: 180 mg) \*

---

40. Queijo duro (Ex: Flamengo, Cheddar; Gruyere; Emmental; parmesão) (Porção: 30 g/ Cálcio: 240 mg) \*

---

41. Queijo Feta (Porção: 60 g/Cálcio: 270 mg) \*

---

42. Queijo fresco (1 fatia) (Porção: 60 g/Cálcio: 41 mg) \*

---

43. Queijo mole (Ex: Camembert; Brie) (Porção: 60 g/ Cálcio: 240 mg) \*

---

44. Mozzarella (Porção: 60 g/Cálcio: 242 mg) \*

---

45. Queijo da Serra (Porção: 60 g/Cálcio: 492 mg) \*

---

46. Requeijão (Porção: 100 g/Cálcio: 300 mg)

---

## **Sobremesas**

---

47. Arroz doce (Porção: 200 g/Cálcio: 210 mg) \*

---

48. Chantilly (Porção: 30 ml/Cálcio: 21 mg) \*

---

49. Cheesecake (Porção: 200 g/Cálcio: 130 mg) \*

---

50. Gelado de baunilha (Porção: 100 g/Cálcio: 124 mg) \*

---

51. Leite creme (Porção: 120 g/Cálcio: 111 mg) \*

---

52. Natas completas (Porção: 30 ml/Cálcio: 21 mg) \*

---

53. Panquecas (Porção: 80 g/Cálcio: 62 mg) \*

---

54. Pudim flan (Porção: 120 g/Cálcio: 120 mg) \*

---

55. Waffle (Porção: 80 g/Cálcio: 47 mg) \*

---

## **Carne, peixe e ovos**

---

56. Atum enlatado (Porção: 120 g/Cálcio: 34 mg)

\*

57. Camarão (Porção: 150 g/Cálcio: 45 mg) \*

58. Carne galinha (Porção: 120 g/Cálcio: 17 mg) \*

59. Carne vermelha (Porção: 120 g/Cálcio: 7 mg)

\*

60. Ovo (Porção: 50 g/Cálcio: 27 mg) \*

61. Peixe (Ex: bacalhau; truta; arenque; petingas fritas) (Porção: 120 g/Cálcio: 20 mg) \*

62. Salmão fumado (Porção: 60 g/Cálcio: 9 mg) \*

63. Sardinhas em óleo (Porção: 60 g/Cálcio: 240 mg) \*

## **Feijão e lentilhas**

64. Feijão branco (Porção: 200 g/Cálcio: 132 mg)

\*

65. Feijão vermelho (Porção: 200 g/Cálcio: 93 mg) \*

66. Grão-de-bico (Porção: 200 g/Cálcio: 99 mg) \*

67. Lentilhas (Porção: 200 g/Cálcio: 40 mg) \*

## **Alimentos com amido**

68. Arroz (Porção: 180 g/Cálcio: 4 mg) \*

---

69. Massa (Porção: 180 g/Cálcio: 26 mg) \*

---

70. Batata (Porção: 240 g/Cálcio: 14 mg) \*

---

71. Muesli (Porção: 50 g/Cálcio: 21 mg) \*

---

72. Pão branco (1 fatia) (Porção: 40 g/Cálcio: 6 mg) \*

---

73. Pão integral (1 fatia) (Porção: 40 g/Cálcio: 12 mg) \*

---

74. Cereais (Porção: 30 g/Cálcio: 3 mg) \*

---

75. Papas - Nestum com 160 ml de leite meio gordo (Porção: 30 g/Cálcio: 224 mg) \*

---

76. Naan (pão indiano) (Porção: 60 g/Cálcio: 48 mg) \*

---

## Fruta

---

77. Ameixa (1 peça) (Porção: 76 g/Cálcio: 10 mg) \*

---

78. Banana (Porção: 150 g/Cálcio: 12 mg) \*

---

79. Cereja (10 peças) (Porção: 67 g/Cálcio: 10 mg) \*

---

80. Damasco (3 peças) (Porção: 120 g/Cálcio: 19 mg) \*

---

81. Figo (1 peça) (Porção: 50 g/Cálcio: 18 mg) \*

---

82. Figos secos (Porção: 60 g/Cálcio: 96 mg) \*

---

83. Laranja (Porção: 150 g/Cálcio: 60 mg) \*

---

84. Maçã (Porção: 120 g/Cálcio: 6 mg) \*

---

85. Melancia (1 fatia) (Porção: 280 g/Cálcio: 28 mg) \*

---

86. Melão (1 fatia) (Porção: 134 g/Cálcio: 13 mg) \*

---

87. Meloa (1 fatia) (Porção: 134 g/Cálcio: 27 mg) \*

---

88. Morangos (8 peças) (Porção: 147 g/Cálcio: 37 mg) \*

---

89. Passas (Porção: 40 g/Cálcio: 31 mg) \*

---

90. Pêssego (1 peça) (Porção: 147 g/Cálcio: 12 mg) \*

---

## **Vegetais**

---

91. Agrião (Porção: 120 g /Cálcio: 188 mg) \*

---

92. Alface (Porção: 50 g/Cálcio: 19 mg) \*

---

93. Brócolos (Porção: 120 g cru/Cálcio: 112 mg)

\*

---

94. Cenoura (Porção: 120 g cru/Cálcio: 36 mg) \*

---

95. Couve (Porção: 50 g cru/Cálcio: 32 mg) \*

---

96. Quiabo (Porção: 120 g cru/Cálcio: 77 mg) \*

---

97. Tomate (Porção: 120 g cru/Cálcio: 11 mg) \*

---

## **Nozes e sementes**

---

98. Amêndoas (Porção: 30 g /Cálcio: 75 mg) \*

---

99. Avelãs (Porção: 30 g /Cálcio: 56 mg) \*

---

100. Castanhas do Brasil (Porção: 30 g /Cálcio: 53 mg) \*

---

101. Nozes (Porção: 30 g /Cálcio: 28 mg) \*

---

102. Pasta de tahine (Porção: 30 g /Cálcio: 42 mg)

\*

---

103. Sementes de sésamo (Porção: 15 g /Cálcio: 22 mg) \*

---

## **Comidas processadas**

---

104. Hamburger de queijo (Porção: 200 g /Cálcio: 183 mg) \*

---

105. Lasanha (Porção: 300 g /Cálcio: 228 mg) \*

---

106. Massa com queijo (Porção: 330 g /Cálcio: 445 mg) \*

---

107. Omelete com queijo (Porção: 120 g /Cálcio: 235 mg) \*

---

108. Pizza (Porção: 300 g /Cálcio: 378 mg) \*

---

109. Quiche (queijo, ovos) (Porção: 200 g /Cálcio: 212 mg) \*

---

## Outros

---

110. Algas (Porção: 100 g /Cálcio: 70 mg) \*

---

111. Tofu (Porção: 120 g /Cálcio: 126 mg) \*

---

---

Com tecnologia

 Google Forms



Alimento	Porção	Teor de cálcio
<b>Leite</b>		
Batido com leite	300 ml	360 mg
Leite	200 ml	240 mg
Leite de amêndoa	200 ml	90 mg
Leite de arroz	200 ml	22 mg
Leite de aveia	200 ml	16 mg
Leite de coco	200 ml	54 mg
Leite de ovelha	200 ml	380 mg
Leite de soja	200 ml	26 mg
Leite de soja enriquecido	200 ml	240 mg
<b>logurte</b>		
logurte líquido	160 ml	162 mg
logurte com pedaços de fruta	150 g	169 mg
logurte natural	150 g	207 mg
logurte com sabor	150 g	197 mg
<b>Queijo</b>		
Queijo para barrar	30 g	180 mg
Queijo duro	30 g	240 mg
Queijo Feta	60 g	270 mg
Queijo fresco (1 fatia)	60 g	41 mg
Queijo mole	60 g	240 mg
Mozzarella	60 g	242 mg
Queijo da Serra	60 g	492 mg
Requeijão	100 g	300 mg
<b>Sobremesa</b>		
Arroz doce	200 g	210 mg
Chantilly	30 ml	21 mg
Cheesecake	200 g	130 mg
Gelado de baunilha	100 g	124 mg
Leite creme	120 g	111 mg
Natas completas	30 ml	21 mg
Panquecas	80 g	62 mg
Pudim flan	120 g	120 mg
Waffle	80 g	47 mg
<b>Carne, peixe e ovo</b>		
Atum enlatado	120 g	34 mg
Camarão	150 g	45 mg
Carne galinha	120 g	17 mg
Carne vermelha	120 g	7 mg
Ovo	50 g	27 mg
Peixe	120 g	20 mg
Salmão fumado	60 g	9 mg
Sardinhas em óleo	60 g	240 mg
<b>Feijão e lentilhas</b>		
Feijão branco	200 g	132 mg
Feijão vermelho	200 g	93 mg
Grão-de-bico	200 g	99 mg
Lentilhas	200 g	40 mg

Alimento	Porção	Teor de cálcio
<b>Alimentos com amido</b>		
Arroz	180 g	4 mg
Massa	180 g	26 mg
Batata	240 g	14 mg
Muesli	50 g	21 mg
Pão branco (1 fatia)	40 g	6 mg
Pão integral (1 fatia)	40 g	12 mg
Cereais	30 g	3 mg
Papas - Nestum com 160 ml de leite meio gordo	30 g	224 mg
Naan (pão indiano)	60 g	48 mg
<b>Fruta</b>		
Ameixa (1 peça)	76 g	10 mg
Banana	150 g	12 mg
Cereja (10 peças)	67 g	9 mg
Damasco (3 peças)	120 g	19 mg
Figo (1 peça)	50 g	18 mg
Figos secos	60 g	96 mg
Laranja	150 g	60 mg
Maçã	120 g	6 mg
Melancia (1 fatia)	280 g	28 mg
Melão (1 fatia)	134 g	13 mg
Meloa (1 fatia)	134 g	27 mg
Morangos (8 peças)	147 g	37 mg
Passas	40 g	31 mg
Pêssego (1 peça)	147 g	12 mg
<b>Vegetais</b>		
Amêndoas	30 g	75 mg
Avelãs	30 g	56 mg
Castanhas do Brasil	30 g	53 mg
Nozes	30 g	28 mg
Pasta de tahine	30 g	42 mg
Sementes de sésamo	15 g	22 mg
<b>Comidas processadas</b>		
Hambúrguer de queijo	200 g	183 mg
Lasanha	300 g	228 mg
Massa com queijo	330 g	445 mg
Omelete com queijo	120 g	235 mg
Pizza	300 g	378 mg
Quiche (queijo, ovos)	200 g	212 mg
<b>Outros</b>		
Algas	100 g	70 mg
Tofu	120 g	126 mg

## Anexo 2

Tabela 1 – Fatores de risco para osteoporose e fraturas ósseas. Adaptado de [6].

Fator de risco	Exemplo	Fator de risco	Exemplo
Estilo de vida	Álcool ( $\geq 3$ bebidas/dia) Alumínio (ex. antiácidos) Hipervitaminose A Quedas constantes Elevado consumo de cafeína Imobilização Pouca atividade física Baixo índice de massa corporal Baixo aporte de cálcio Tabagismo Hipovitaminose D	Distúrbios hematológicos	Hemofilia Leucemia e linfomas Mieloma múltiplo Doença falciforme Mastocitose sistêmica Talassémia
		Doenças reumáticas e autoimunes	Espondilite anquilosante Artrite reumatoide Lupus eritematoso sistêmico
		Outras condições e doenças	Alcoolismo Amiloidose Acidose metabólica crônica Falência cardíaca congestiva Depressão Enfisema Falência renal terminal Epilepsia Escoliose idiopática Esclerose múltipla Distrofia muscular Nutrição parenteral Doença medular pós-transplante Fratura anterior na vida adulta Sarcoidose
Fatores genéticos	Fibrose quística Síndrome Ehlers-Danlos Doença de Gaucher Glicogenose Hemocromatose Homocistinúria Hipofosfatásia Hiperparatiroidismo idiopático Síndrome de Marfan Doença de Menkes Osteogênese <i>imperfecta</i> Fraturas da anca nos pais Porfiria Síndrome de Riley-Day		
Estado hipogonadal	Insensibilidade androgênica Anorexia nervosa ou bulimia Amenorreia atlética Hiperprolactinemia Pan-hipopituitarismo Falência ovárica prematura Síndrome de Turner Síndrome de Klinefelter	Medicação	Anticoagulantes (heparina) Anticonvulsivantes Inibidores da aromatase Barbitúricos Agentes quimioterápicos Ciclosporina A Depo-medoxiprogesterona Glucocorticoides Agonistas da hormona libertadora de gonadotrofina Lítio Hipoglicemiantes orais Inibidores da bomba de prótons Tacrolimo Inibidores seletivos de recaptação da serotonina
Distúrbios endócrinos	Insuficiência adrenal Síndrome de Cushing Diabetes <i>mellitus</i> Hiperparatiroidismo Tirotoxicose		

Tabela 4 – Teor de vitamina D em vários alimentos. Os valores diários percentuais são baseados nas 400 UI diárias recomendadas. Fonte: Vitamin D, National Institute of Health, 2006. Adaptado de [1].

Alimentos	Porções	Conteúdo em Vitamina D (UI)
Óleo de fígado de bacalhau	1 colher de sopa (15 mL)	1,360
Salmão cozinhado	~100 g	360
Cavala cozinhada	~100 g	345
Sardinhas em óleo escovadas	~50 g	250
Atum em óleo	~85g	200
Enguia cozinhada	~425 g	200
Ovo	Inteiro	20
Leite enriquecido em vitamina D	1 copo	98
Sumo de laranja fortificado	1 copo	98
Margarina fortificada	1 colher de sopa	60
Pudim preparado com leite fortificado	½ copo	50
Cereais fortificados	0,75-1 copo	40
Fígado cozinhado	~100 g	15
Queijo suíço	~28 g	12
Leite normal	1 copo	10
Leite humano	1 copo(250 mL)	3.7

#### DELTANÓIDES UTILIZADOS COMO FÁRMACOS

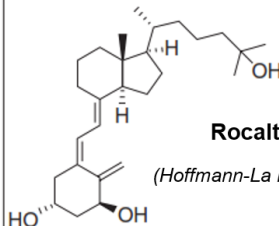
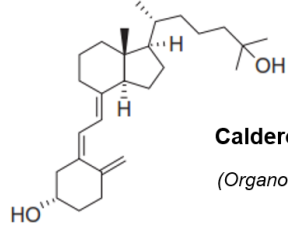
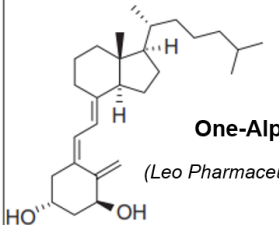
Deltanóide	Indicações	Deltanóide	Indicações
 <p><b>Rocaltrol</b> (Hoffmann-La Roche)</p>	<p>Hiperparatireoidismo Falência renal Osteoporose</p>	 <p><b>Calderol</b> (Organon)</p>	<p>Falência renal Osteoporose</p>
 <p><b>One-Alpha</b> (Leo Pharmaceuticals)</p>	<p>Hiperparatireoidismo Falência renal Osteoporose</p>		

Figura 6 – Estrutura da molécula 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (Rocaltrol) e seis dos seus análogos utilizados na prática clínica. Adaptado de [1].

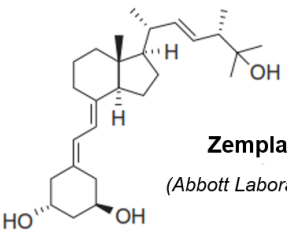
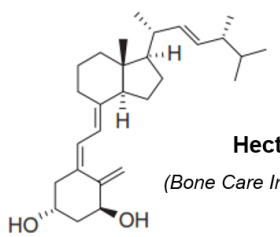
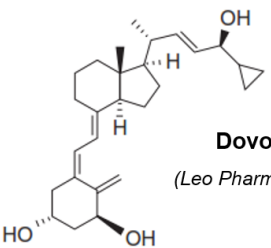
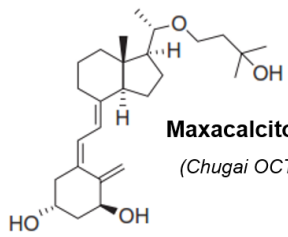
 <p><b>Zemplar</b> (Abbott Laboratories)</p>	Hiperparatiroidismo	 <p><b>Hectoral</b> (Bone Care International)</p>	Hiperparatiroidismo
 <p><b>Dovonex</b> (Leo Pharmaceutical)</p>	Psoríase	 <p><b>Maxacalcitol</b> (Chugai OCT)</p>	Hiperparatiroidismo Psoríase

Figura 6 – Estrutura da molécula 1,25(OH)2D3 (Rocaltrol) e seis dos seus análogos utilizados na prática clínica. Adaptado de [1]. (Continuação)

Tabela 5 – Bisfosfonatos: DCI, formulas químicas e denominações químicas. Adaptado de [8].

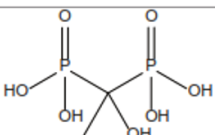
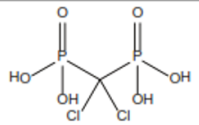
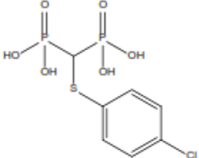
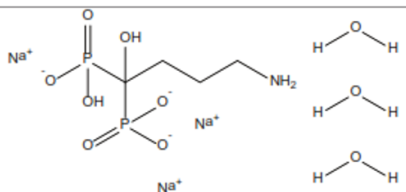
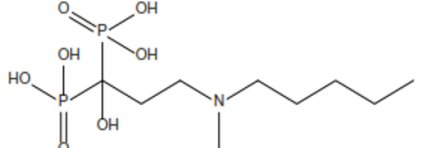
Nome internacional (INN)	Fórmula química	Nome químico
Bisfosfonatos não contendo N		
Etidronato		(1-hydroxyethan-1,1-diyl) bis - (phosphonic acid) disodium salt
Clodronato		(dichloro-phosphono- methyl) phosphonic acid
Tiludronato		{[(4-Chlorophenyl) thio] methylene} bis (phosphonic acid)
Bisfosfonatos contendo N		
Alendronato		sodium [4-amino-1-hy- droxy-1- (hydroxy-oxido- phosphoryl) -butyl] phos- phonic acid trihydrate
Ibandronato		{1-Hydroxy- 3-[methyl(pentyl) amino]propane-1,1-diyl} bis(phosphonic acid)

Tabela 5 – Bisfosfonatos: DCI, formulas químicas e denominações químicas. Adaptado de [8]. (Continuação)

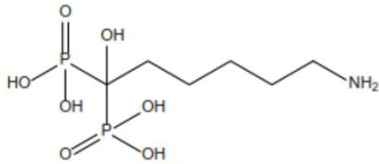
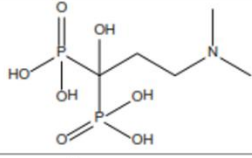
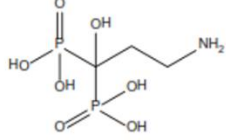
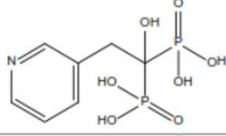
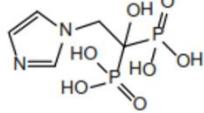
Neridonato		(6-Amino-1-hydroxyhexane-1,1-diyl) bis (phosphonic acid)
Olpadronato		[3- (Dimethylamino) -1-hydroxypropane-1,1-diyl] bis (phosphonic acid)
Pamidronato		(3-amino-1-hydroxypropane-1,1-diyl) bis (phosphonic acid)
Risedronato		(1-hydroxy-1-phosphono-2-pyridin-3-yl-ethyl) phosphonic acid
Zoledronato		[1-hydroxy-2- (1H-imidazol-1-yl) ethane-1,1-diyl] bis (phosphonic acid)

Tabela 6 – Sumário de ensaios clínicos com bisfosfonatos em mulheres pós-menopáusicas. Adaptado de [9].

Referência (nº de pacientes)	Duração	Critérios de Inclusão	Redução Relativa do Risco de Fratura vs Placebo		Redução Absoluta no Risco de Fratura	
			Fratura Vertebral	Fratura Não- Vertebral	Fratura Vertebral	Fratura Não- Vertebral
Alendronato						
Liberman et al (N=994)	3 anos	Osteoporose	Redução de 48%	Redução de 21%	Redução de 3%	Redução de 2%
Black et al (N=2027)	3 anos	Baixa DMO no colo do fêmur e ≥1 fratura vertebral clínica	Redução de 47%	Redução de 20%	Redução de 7%	Redução de 3%
Cummings et al (N=4432)	4 anos	Baixa DMO no colo do fêmur	Redução de 44%	Redução de 12%	Redução de 2%	Redução de 2%
Risedronato						
Harris et al (N=2458)	2 anos	≥2 fraturas vertebrais ou 1 fratura vertebral e T-score da fratura lombar ≥2	Redução de 65% após 1 ano Redução de 41% após 3 anos	Sem dados após 1 ano Redução de 39% após 3 anos	Redução de 4% após 1 ano Redução de 5% após 3 anos	Sem dados após 1 ano Redução de 3% após 3 anos
Reginster et al (N=1226)	3 anos	≥2 fraturas vertebrais	Redução de 61% após 1 ano Redução de 49% após 3 anos	Sem dados após 1 ano Redução de 33% após 3 anos	Redução de 7% após 1 ano Redução de 11% após 3 anos	Sem dados após 1 ano Redução de 5% após 3 anos
Ibandronato						
Chesnut et al (N=2946)	3 anos	T-score da coluna vertebral ≤-2 e 1-4 fraturas vertebrais prevalentes	Redução de 49% em regime diário Redução de 48% em regime intermitente	Sem dados	Redução de 5% em regime diário Redução de 5% em regime intermitente	Sem dados

Tabela 10 – Estado atual dos novos SERMs. Adaptado de [39].

Fármaco	Estrutura	Efeitos	Resultados pré-clínicos	Estado clínico
Ospemifeno	Semelhante ao tamoxifeno.	Tratamento da atrofia vaginal; Tratamento da osteoporose; Prevenção do cancro da mama.	Efeitos estrogénicos no epitélio vaginal que não é observado com o tamoxifeno, nem com o raloxifeno; Inibição do crescimento tumoral em modelos animais tão eficaz como com o tamoxifeno.	Ensaio de fase III (826 mulheres) para o alívio da secura vaginal; Ensaio de fase II (118 mulheres): semelhante ou ligeiramente melhor ao raloxifeno; Ensaio de fase III planeado (sem dados disponíveis)
Arzoxifeno	Semelhante ao raloxifeno.	Tratamento do cancro da mama; Prevenção do cancro da mama.	Efeito anti-estrogénico na mama e endométrio, efeito estrogénico no osso e lípidos; Eficácia na prevenção de tumores mamários ER positivos e negativos, especialmente em combinação com LG100268.	Ensaio de fase III (200 participantes): inferior ao tamoxifeno; Ensaio de fase II (50 e 76 mulheres): baixa toxicidade e perfil favorável dos biomarcadores.
Lasoxifeno (CP-336156, Fablyn)	Semelhante ao raloxifeno.	Tratamento e prevenção da osteoporose; Tratamento da atrofia vaginal; Tratamento e prevenção do cancro da mama; Prevenção de doenças cardíacas.	Maior potência que o tamoxifeno e raloxifeno; Maior biodisponibilidade oral que o raloxifeno; Efeitos semelhantes ao tamoxifeno na prevenção e tratamento de tumores mamários em ratinhos.	Ensaio de fase III (1907 mulheres): aumento significativo da DMO comparando com o placebo, sem efeitos endometriais e sem associação a eventos de tromboembolismo; Ensaio de fase III: comparação com o raloxifeno (ensaio CORAL, sem dados disponíveis); Ensaio de fase III (ensaio PEARL com 8556 mulheres): redução da incidência de cancro da mama ER positivo, comparando com o placebo; diminuição ligeira do risco de doenças coronárias <i>major</i> ; redução de fraturas vertebrais e não vertebrais; aumento do risco de eventos tromboembólicos, mas não AVC; sem efeitos endometriais.

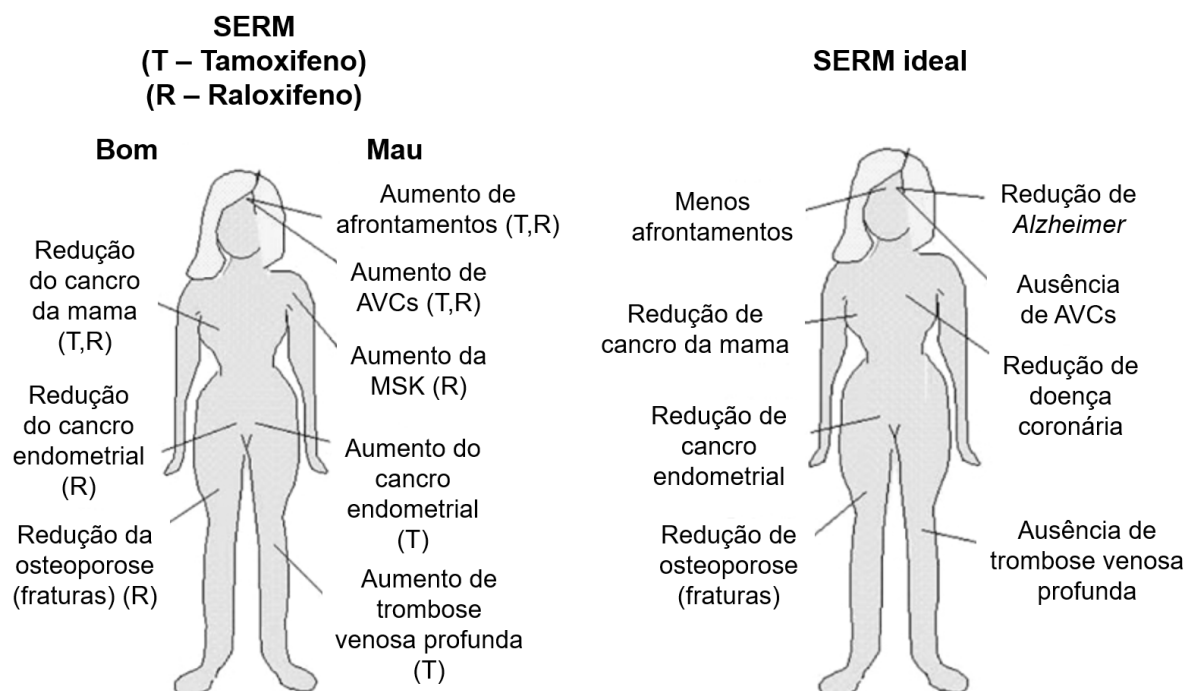


Figura 17 – Efeitos de um SERM ideal. Adaptado de [39].